

医薬安全性研究会 会報

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

Nov. 2001

No. 46



サイエンティスト社

2001年～2002年 **医薬安全性研究会**
関連スケジュール

【定例会】

- | | |
|------------------|------------------|
| ☆ 第89回定例会 (総評会館) | 2002年 1月 26日 (土) |
| ☆ 第90回定例会 (総評会館) | 2002年 4月 6日 (土) |
| ☆ 第91回定例会 (総評会館) | 2002年 7月 20日 (土) |
| ☆ 第92回定例会 (総評会館) | 2002年 11月 2日 (土) |

【データ解析講習会】 (数学工房共催)

- ☆ 統計解析のための基礎数学講座

2002年1月～3月 (全6回)

【新刊予告】

『選手が育つポジティブ・コーチング』(11月刊)

『チーズ・その伝統と背景』(12月刊)

『染色体異常試験』(予約募集中)

『医療障害』(予約募集中)

医薬安全性研究会 第86回定例会

医薬品毒性試験における 毒性評価とデータ解析

マルホ株式会社 京都R&Dセンター
研究部 研究管理G
平田 篤由

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

基礎研究部会

1995年4月～: 統計解析ワーキンググループ
和田WG長

1997年4月～: 統計ワーキンググループ
半田WG長



・J.Toxicol.Sci., 25 (2), app. 71-81 (2000)
・Drug Inf. J., 34, Issue 2 501-509 (2000)

疑問:

聞こえてくる声:

計画したのは誰?
試験の目的は?
事前情報は何かをお持ち?

- ・ 決定樹はどれが良いの?
- ・ 検出力の高い手法の適用



何に対してだろう?
薬効ならまだしも毒性では...

企画の狙い:

やっぱり毒性家が判断しているフローが判らないのかな?
統計家は毒性データからもっといろんな情報を引き出せる
のでは?

医薬安全性研究会は統計を専門とする
人たちの会合。
じゃ、毒性家の判断を理解できる場に
利用しよう。

1. 毒性評価と無毒性量 馬屋原氏
2. 毒性評価の実際 門田氏
3. 毒性評価のためのデータ要約 瀧澤氏
【休憩:フロアーディスカッション】
4. 毒性評価のためのデータ解析
 - i. 今なぜ決定樹か、毒性評価と統計の関係 半田氏
 - ii. 決定樹の変遷と新決定樹の提案 小林氏
 - iii. 毒性評価のための統計解析の提案 榊氏

薬物名	Dose	動物番号	体重	重量		血液学的検査				
				胸腺	脾臓	RBC	WBC	PLT	Ht	Hb
対照群	0	1101	400.4	0.471	0.67	8.39	9.57	1200	49.7	16.1
対照群	0	1102	405.2	0.773	0.9	8.02	14.09	1244	46	14.8
対照群	0	1103	458.7	0.631	0.8	7.60	15.27	1153	47.6	15.6
対照群	0	1104	446.5	0.437	0.67	8.16	7.32	1129	46.4	15.2
対照群	0	1105	392.6	0.577	0.83	7.75	8.49	943	47.5	15.2
対照群	0	1106	452.3	0.659	0.79	7.88	14.28	1328	46.1	15.1
対照群	0	1107	425.4	0.662	0.85	7.83	11.8	1304	47.2	15.3
YAK-133	0.5	1201	394.7	0.209	0.65	9.36	10.87	1049	48.6	16
YAK-133	0.5	1202	438.7	0.349	0.72	7.92	9.33	916	45.9	15.4
YAK-133	0.5	1203	416.5	0.451	0.76	9.91	9.2	912	50.4	16.5
YAK-133	0.5	1204	408.2	0.507	0.88	7.73	13.62	1486	45.5	15
YAK-133	0.5	1205	371.9	0.431	0.74	7.56	12.87	1010	47.9	15.4
YAK-133	0.5	1206	470.4	0.458	0.82	8.31	11.7	1046	46.7	15.4
YAK-133	0.5	1207	447.6	0.47	0.8	8.12	14.62	1080	47.6	15.5
YAK-133	0.5	1208	476.1	0.51	0.78	8.21	12.67	1139	48.2	15.9
YAK-133	1	1301	447.1	0.423	0.71	8.17	11.72	1067	48	15.7
YAK-133	1	1302	403.0	0.762	0.76	8.31	15.76	1193	49.1	15.9
YAK-133	1	1303	379.5	0.338	0.38	8.10	2.62	1087	47.7	15.8
YAK-133	1	1304	371.0	0.21	0.35	8.05	3.28	987	47.2	15.7
YAK-133	1	1305	428.4	0.515	0.75	7.67	10.37	1196	47.1	15.3
YAK-133	1	1306	422.1	0.441	0.78	7.58	11.28	1012	46.2	14.7
YAK-133	1	1307	454.9	0.227	0.49	7.44	2.86	1050	45.1	15
YAK-133	1	1308	387.6	0.44	0.64	8.40	8.84	1103	49	16
YAK-133	2	1401	387.7	0.489	0.74	7.77	14.92	1123	48	15.3
YAK-133	2	1402	395.3	0.505	0.68	8.07	12.81	997	47.1	15.5
YAK-133	2	1403	370.5	0.479	0.65	7.62	11.79	1335	46.5	15.1
YAK-133	2	1404	450.7	0.659	0.79	7.69	12.44	1321	46.1	15.1
YAK-133	2	1405	395.3	0.417	0.6	8.23	11.59	1193	47.7	15.6
YAK-133	2	1406	348.1	0.306	0.44	8.14	2.74	924	47.9	15.6
YAK-133	2	1407	442.5	0.588	0.87	7.73	11.78	1118	46	14.9
YAK-133	2	1408	371.5	0.411	0.72	8.29	13.4	922	47.2	15.4
YAK-133	4	1501	373.7	0.528	0.88	7.68	15.71	1182	44.4	14.5
YAK-133	4	1502	400.2	0.547	0.92	7.71	11.86	1182	45.1	14.9

薬物名	Dose	動物番号	体重	重量		RBC	血液学的検査			
				胸腺	脾臓		WBC	PLT	Ht	
対照群	0	1101	400.4	0.471	0.67	8.39	9.57	1200	49.7	16.1
対照群	0	1102	405.2	0.773	0.9	8.02	14.09	1244	46	14.8
対照群	0	1103	458.7	0.631	0.8	7.60	15.27	1153	47.6	15.6
対照群	0	1104	446.5	0.437	0.67	8.16	7.32	1129	46.4	15.2
対照群	0	1105	392.6	0.577	0.83	7.75	8.49	943	47.5	15.2
対照群	0	1106	452.3	0.659	0.79	7.88	14.28	1328	46.1	15.1
対照群	0	1107	425.4	0.662	0.85	7.83	11.8	1304	47.2	15.3
YAK-1	0.5	1201	394.7	0.209	0.65	9.36	10.87	1049	48.6	16
YAK-1	0.5	1202	438.7	0.349	0.72	7.92	9.33	916	45.9	15.4
YAK-1	0.5	1203	416.5	0.451	0.76	9.91	9.2	912	50.4	16.5
YAK-1	0.5	1204	408.2	0.507	0.88	7.73	13.62	1486	45.5	15
YAK-1	0.5	1205	371.9	0.431	0.74	7.56	12.87	1010	47.9	15.4
YAK-1	0.5	1206	470.4	0.458	0.82	8.31	11.7	1046	46.7	15.4
YAK-1	0.5	1207	447.6	0.47	0.8	8.12	14.62	1080	47.6	15.5
YAK-1	0.5	1208	476.1	0.51	0.78	8.21	12.67	1139	48.2	15.9
YAK-1	1	1301	447.1	0.423	0.71	8.17	11.72	1067	48	15.7
YAK-1	1	1302	403.0	0.762	0.76	8.31	15.76	1193	49.1	15.9
YAK-1	1	1303	379.5	0.338	0.38	8.10	2.62	1087	47.7	15.8
YAK-1	1	1304	371.0	0.21	0.35	8.05	3.28	987	47.2	15.7
YAK-1	1	1305	428.4	0.515	0.75	7.67	10.37	1196	47.1	15.3
YAK-1	1	1306	422.1	0.441	0.78	7.58	11.28	1012	46.2	14.7
YAK-1	1	1307	454.9	0.227	0.49	7.44	2.86	1050	45.1	15
YAK-1	1	1308	387.6	0.44	0.64	8.40	8.84	1103	49	16
YAK-1	2	1401	387.7	0.489	0.74	7.77	14.92	1123	48	15.3
YAK-1	2	1402	395.3	0.505	0.68	8.07	12.81	997	47.1	15.5
YAK-1	2	1403	370.5	0.479	0.65	7.62	11.79	1335	46.5	15.1
YAK-1	2	1404	450.7	0.659	0.79	7.69	12.44	1321	46.1	15.1
YAK-1	2	1405	395.3	0.417	0.6	8.23	11.59	1193	47.7	15.6
YAK-1	2	1406	348.1	0.306	0.44	8.14	2.74	924	47.9	15.6
YAK-1	2	1407	442.5	0.588	0.87	7.73	11.78	1118	46	14.9
YAK-1	2	1408	371.5	0.411	0.72	8.29	13.4	922	47.2	15.4
YAK-1	4	1501	373.7	0.528	0.88	7.68	15.71	1182	44.4	14.5
YAK-1	4	1502	400.2	0.547	0.92	7.71	11.86	1182	45.1	14.9

薬物名	Dose	動物番号	体重	重量		血液学的検査				
				胸腺	脾臓	白血球	WBC	Plt	Ht	Hg
対照群	0	1101	400.4	0.471	0.670	8.39	9.57	1200	48.7	16.1
対照群	0		405.2					1244		
対照群	0	1103	458.7	0.631	0.800	7.60	15.27	1153	47.8	15.6
対照群	0	1104	446.5	0.437	0.670	8.16	7.32	1129	46.4	15.2
対照群	0	1105	392.8	0.577	0.830	7.75	8.49	944	47.5	15.2
対照群	0	1106	452.3	0.559	0.790	7.88	14.25	1344	46.1	15.1
対照群	0	1107	425.4	0.669	0.850	7.83	11.80	1344	47.2	15.3
YAK-133	0.5	1201	394.7	0.289	0.650	8.38	10.87	1485	46.6	16.0
YAK-133	0.5	1202	438.7	0.349	0.720	7.92	9.33	944	46.9	15.4
YAK-133	0.5	1203	416.5	0.451	0.760	8.91	9.20	944	46.9	16.5
YAK-133	0					7.73	13.62	1485		15.0
YAK-133	0					7.56	12.87	1010		15.4
YAK-133	0					8.31	11.70	1046		15.4
YAK-133	0					8.12	14.52	1080		15.5
YAK-133	0					8.21	12.67	1139		15.9
YAK-133	0					8.17	11.72	1067	48.0	15.7
YAK-133	0					8.31	15.76	1183	49.1	15.9
YAK-133	0					8.10	2.82	1087	47.7	15.8
YAK-133	1	1304	371.0	0.210	0.350	8.05	3.28	987	47.2	15.7
YAK-133	1	1305	428.4	0.515	0.750	7.67	10.37	1196	47.1	15.3
YAK-133	1	1306	422.1	0.441	0.780	7.58	11.28	1012	46.2	14.7
YAK-133	1	1307	454.9	0.227	0.490	7.44	2.88	1050	45.1	15.0
YAK-133	1	1308	387.6	0.440	0.640	8.40	8.84	1103	49.0	16.0
YAK-133	2	1401	387.7	0.489	0.740	7.77	14.92	1123	48.0	15.3
YAK-133	2	1402	396.3	0.505	0.680	6.07	12.81	997	47.1	15.5
YAK-133	2	1403	370.5	0.479	0.650	7.62	11.79	1335	46.5	15.1
YAK-133	2	1404	450.7	0.659	0.790	7.69	12.44	1321	46.1	15.1
YAK-133	2	1405	395.3	0.417	0.600	8.23	11.58	1193	47.7	15.6
YAK-133	2	1406	348.1	0.308	0.440	8.14	2.74	924	47.9	15.6
YAK-133	2	1407	442.5	0.588	0.870	7.73	11.78	1118	46.0	14.9
YAK-133	2	1408	371.5	0.411	0.720	8.29	13.40	922	47.2	15.4
YAK-133	4	1501	373.7	0.528	0.880	7.68	15.77	1182	44.4	14.5
YAK-133	4	1502	400.2	0.547	0.920	7.71	11.86	1182	45.1	14.9
YAK-133	4	1503	367.2	0.250	0.570	7.99	1.73	1330	48.1	15.8
YAK-133	4	1504	388.5	0.572	0.670	8.04	14.89	1042	47.7	15.6
YAK-133	4	1505	410.7	0.702	0.860	8.27	11.16	1186	48.7	15.6

医薬品の毒性試験と 無毒性量

(株)ラビトン研究所
(株) 国際医薬品臨床開発研究所
馬屋原 宏

2001/10/23

1

医薬品の毒性試験と無毒性量

内容

- 1) 無毒性量とは
- 2) 無毒性量記載の必要性
- 3) 無毒性量の記載は必須か?
- 4) 無毒性量に関する一統計学者の見解
- 5) 無毒性量はなぜentityでないのか?
- 6) 結論

2001/4/7

2

無毒性量とは

- 無毒性量とは「毒性変化が認められない用量」である (反復投与毒性試験ガイドライン)
- 無毒性量(no-toxic-effect dose level, no-observed-adverse-effect dose level)とは、「何らかの薬理学的作用は認められてもよいが、有害作用は認められない投与量」である(トキシコキネティクスガイダンス、注6)
- 旧ガイドラインでは「無影響量」を使用。1993年に「無毒性量」に改訂された

2001/4/7

3

「無影響量」から「無毒性量」への変更理由

- 旧ガイドラインの「無影響量」の意味は、現行ガイドラインの「無毒性量」と同じ、「毒性変化の認められない用量」であった
- ところが、しばしば文字通り「薬理作用を含めいかなる影響もない用量」と誤解された
- No-effect-doseと英訳されたために海外では「無作用量」と理解され、ICH-1での討議の対象になった (以上、毒性試験法ガイドライン解説)

2001/4/7

4

無毒性量は学術用語か?

- 「無毒性量(non-toxic dose)」は国際的教科書、例えば Casarett & Doll's "Toxicology" に載っていない
- 教科書およびICHでは、NOAEL (no observed adverse effect level) が使用されている
- NOAELの方が「無毒性量」の相対性(偶然性)をよく表していて適切な用語である
- 「無毒性量」は行政用語と考えた方がよい

2001/4/7

5

無毒性量記載の必要性 (1)

- 毒性試験法ガイドラインには、個々の最終報告書に無毒性量を書くべきであるという記載はない
- しかし、新薬承認申請業務研修会において、審査官による1時間の講演中に「無毒性量」が29回登場するほど「無毒性量」は規制当局により重視されている
- それらの指摘のほとんどは、無毒性量の記載がないことの指摘、あるいは記載された無毒性量の決定根拠の不適切性を指摘するものである

2001/4/7

6

無毒性量記載の必要性 (2)

- 反復投与毒性試験の目的は、「明らかな毒性変化を惹起する用量とその変化の内容、および毒性変化の認められない用量を求めることである(医薬品毒性試験法ガイドライン)
- 反復投与毒性試験においては、被験物質の毒性像が明らかになるように、毒性変化が認められる用量と毒性変化が認められない用量(無毒性量)を含み、かつ用量反応関係が見られるように設定することが望ましい(医薬品毒性試験法ガイドライン)

2001/4/7

7

無毒性量記載の必要性 (3)

- 反復投与毒性試験は主試験(3ヶ月以上の長期試験)と1ヶ月以上の短期試験の組み合わせで被験物質の毒性像が明らかになるようにする
- 短期試験では必ずしも毒性量あるいは無毒性量が含まれていなくてもよい
- しかし試験を段階的に進める場合には幅の広い用量設定が必要であり、その結果短期試験でも毒性量と無毒性量を含むことが多くなる(毒性試験法ガイドライン解説)

2001/4/7

8

国内でのみ最終報告書に無毒性量の記載が要求される理由

- 毒性量と無毒性量の記載があれば、少なくとも形としてはガイドラインにある毒性試験の目的が達成され、用量設定も正しかったことがわかる
- 欧州では、Expert Report Systemがあり、個々の最終報告書に無毒性量の記載は要求されない
- 米国では、審査官が独自に無毒性量を考察したり統計をやり直したりするので、記載は要求されない

2001/4/7

9

個々の最終報告書に無毒性量の記載を要求すべきでないとする考え方

- 初期の毒性試験におけるある所見が毒性かどうかの判断基準は、その後のより長期の毒性試験によってしばしば変更される
- 無毒性量は臨床試験における初回投与量の算定や承認審査に必要なので、治験薬概要書や承認申請資料概要書で総合的に判断した方がよい
- 個々の最終報告書に無毒性量の記載を要求しているのは日本だけである

2001/4/7

10

無毒性量の記載に関する規制当局内の考え方の混乱

- A: 無毒性量を個々の最終報告書に記載する必要はない。概要書で考察すればよい
- B: 無毒性量の記載は個々の最終報告書に必要であるが、後日、毒性評価の基準が変更されたとき、過去の最終報告書にさかのぼって無毒性量を変更する必要はない
- C: 無毒性量の記載は個々の最終報告書に必要。後日、毒性評価の基準が変更されたとき、過去の最終報告書にさかのぼって無毒性量を変更し、概要書との整合性をとるべきである
(トキシコロジー学会ワークショップ、2000年6月)

2001/4/7

11

無毒性量に関する統計学者の見解 (1)

- 僕は無毒性量という概念は客観的にも、科学的実体としても定義できないものだと思っています。
- もしそうではなくて用量に対して連続的に毒性反応が起こると考えてみると、無毒性量を定義するためにはそこから Δ (デルタ)というものを用意してきて、反応の強さが Δ よりも上へ行くか行かないかで毒性の有無を判断することが可能でなければならない。そうでなければ entity 実体としての無毒性量の定義はできないだろうと僕は思います。
(吉村 功、製薬協主催 基礎・臨床統計シンポジウム、1996)

2001/4/7

12

無毒性量に関する統計学者の見解 (2)

- 無毒性量という概念は、客観的科学的実体(entity)としては定義できないだろう
- 仮に定義できたとしても現在の実験技術ではそれを精度よく推定することはできないだろう

→原理的な意味での仮説検定問題と考えるのは不合理
→操作的な概念として「手続き」の合理性を論じるべき

(吉村 功、製薬協主催 基礎・臨床統計シンポジウム、1996)

2001/4/7

13

無毒性量はなぜentityでないのか？ (1)

無毒性量はプロトコール次第で決まる

- 無毒性量とは、実施した毒性試験で、たまたま有害変化が認められなかった投与量にすぎない
- 無毒性量は、種、系統、週齢、投与量、投与経路、投与方法(媒体など)、投与期間などが異なれば異なる
- 例えば用量10, 30, 300 mg/kg/dayの反覆投与毒性試験において、無毒性量が10mg/kg/dayであったならば、他の条件は同じで、用量3, 30, 300 mg/kg/dayの試験を行っていたならば、無毒性量は10でなく3mg/kg/dayとなっていたであろう

2001/4/7

14

無毒性量はなぜentityでないのか？ (2)

個体差・系統差・自然病変・特異体質

- 同一の用量が、同種・同系統のある個体にとっては毒性用量であり、他の個体にとってはそうでない(個体差)
- 同系統でも生産者により、同種でも系統により、無毒性量が異なる(系統差)
- 個体は自然病変を持ち、その内容、程度は個体ごとに異なる(自然病変＝歴史的個体差)
- ごく少数の個体のみが示す特異的反応がある(特異体質＝遺伝的に定まった生物学的反応性の個体差)

2001/4/7

15

無毒性量はなぜentityでないのか？ (3)

Acute Phase Response (APR)

- 薬物投与、注射、手術などの侵襲から数日以内にのみ起こる
- イヌでよく知られている
- 白血球増加、フィブリノーゲン増加が主な症状
- 外傷や感染時の反応と類似
- 経口投与よりも静脈内投与で顕著
- 物理的侵襲に対する非特異的生体反応と解釈される
- 「変化」であるが「毒性変化」とは見なされない

2001/4/7

16

無毒性量はなぜentityでないのか？ (4)

測定項目と評価方法の多様さ

- 無毒性量を決定するための因子である測定項目には、大項目10~20、小項目数百がある
- 毒性変化はしばしば異なる用量で発現するので、毒性変化が見られない用量は測定項目ごとに異なる
- これらの測定結果には、計数値と非計数データ(例: 一般状態、剖検所見、病理所見など)が混在する
- 無毒性量はこれら多数の項目の検査結果から総合的に(ときに妥協的に)判定される

2001/4/7

17

無毒性量はなぜentityでないのか？ (5)

計数データの問題点

- 測定項目、機器、方法ごとにデータの精度が異なる
- 測定項目毎に、生理的変動範囲が大きく異なる(background data利用の必要性)
- 検定方法、決定樹ごとに有意差検出力(感度)が異なり、しかもそれらに「流行りすたり」がある
- 有意差が付くことと毒性があることとは別である
- 少数例、不等分散、外れ値、用量相関性がない場合、ダウナー現象、多重性の処理など

2001/4/7

18

無毒性量はなぜentityでないのか？ (6)

カテゴリカルデータの問題点

- 毒性評価の客観的基準が作り難い
- 毒性変化の内容と程度の判断が、担当者の知識、経験、直感(主観)に依存する(例:病理組織学的検査)
- にもかかわらず計数データより重視されることが多い
- カテゴリカルデータの統計処理問題

2001/4/7

19

無毒性量はなぜentityでないのか？ (7)

各測定項目の変化の関連性

- ひとつの検査項目の変化が、関連する他の検査項目の変化を伴うことがある(例:肝・腎の病理変化と血液生化学的パラメーター)
- 同一の所見でも、他の検査項目に関連する所見があるかどうかで毒性の強さの判定が変わる場合がある
- 関連性の有無および関連の程度の判断は、担当者の知識と経験に依存する

2001/4/7

20

無毒性量はなぜentityでないのか？ (8)

毒性変化には「重篤度」の違いがある

- 死亡やlife-threateningな変化＝無条件の毒性変化
- 不可逆的变化 > 可逆的变化
- 器質的变化 > 機能的变化(life-threateningでない)
- 質的变化 > 量的変化
- 生理的変動範囲の小さい測定項目の変化 > 生理的変動範囲の大きい項目の変化
- 関連項目の変化がある場合 > ない場合
- 同薬の他の試験や類薬でその変化あり > なし

2001/4/7

21

無毒性量はなぜentityでないのか？ (9)

主薬効による変化は通常、毒性でない

- 薬理作用には「主作用(主薬効)」(primary pharmacodynamic effect)と、「副作用」(secondary pharmacodynamic effects)とがある
- 副作用が生体の機能あるいは形態に有害な影響(adverse effect)をもたらす場合、それによる変化を毒性変化という
- 主薬効(主作用)による影響は原則として、毒性変化とみなされない(重篤な場合を除く)

2001/4/7

22

無毒性量はなぜentityでないのか？ (10)

薬理作用による変化の評価に矛盾がある

- 「主薬効による影響(例えば糖尿病治療薬による低血糖)は、毒性と見なすものであっても毒性には含まない」(ガイドライン解説)
 - 死亡例があった用量を無毒性量としてもよいか？(同様の例に抗不整脈薬による心電図変化、血栓溶解剤による出血などがある)
- 「抗悪性腫瘍剤による骨髄抑制は主薬効と不可分であるが毒性と見なされる」(ガイドライン解説)
 - この慣行は上の原則と矛盾しないか？

2001/4/7

23

無毒性量はなぜentityでないのか？ (10)

ときに「毒性変化」が「薬効」に逆転する

- ある薬理作用(主作用、主薬効)にのっての副作用(毒性)も、その薬理作用に注目して別の新薬を開発する場合には主作用となり、従って毒性でなくなる(例:リアップ、パイアグラ)
- 副作用(毒性)は、客観的科学的実体(entity)として存在する概念でなく、相対的概念である

2001/4/7

24

無毒性量の決定

大検査項目	小検査項目	対照群	低用量	中用量	高用量
A(カテゴリーカル)	A1	—	—		
				
	An	+	+	—	
B(計数値)	B1				
				
	Bn				
C(カテゴリーカル +計数値)	C1(カテゴリーカル)	■有意差は？ 用量相関性は？			
	■薬効による変化？関連項目の変化？			
	Cn(計数値)	■自然病変？ 可逆性？			
N	N1	■背景データ？ 生理的変動範囲？			
	■同薬の他の試験？ 類薬での変化？			
	Nn	各変化の重篤度→無毒性量			
2001/4/7					2

結論

- 信頼性の高い毒性評価のためには、生物統計専門家と毒性専門家の相互理解が必要
- 生物統計専門家には、生物の不確定性、統計処理に不向きな測定項目の毒性評価方法、および無毒性量の相対性に関するより深い理解が必要
- 毒性専門家には、生物統計学のより深い理解と、統計専門家の思考方法に対するより深い理解が必要

2001/4/7

26

おお！香草や草木や石の本質には
 なんと多くの強力な美質がひそんでいることか
 大地に生きるものはどんなにつまらぬものでも
 何か特別の益を大地にもたらし
 どんなすぐれたものでも使い方を間違えれば
 本質にそむいて悪弊をもたらす
 薬効が毒性に変わるのも使い方次第
 毒性も作用次第で薄いものとなる

「ロミオとジュリエット」、ロレンス修士の言葉
 シェイクスピア (1564-1616)

2001/4/7

27

医薬品の毒性評価の実際 (くすりのりすく)

日本ペーリンガー・インゲルハイム株式会社
川西医薬研究所
安全性研究部 統括部長
門田利人

1

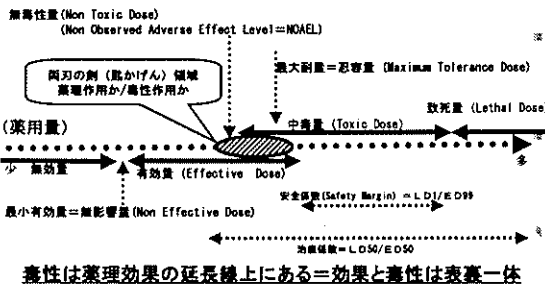
医薬品の毒性試験

- ⇒多数のparameterから総合評価
 1. 単回投与毒性
 2. 反復投与毒性
- ⇒positive/negativeの判定
 3. 生殖発生毒性
 4. 変異原性
 5. がん原性
 6. 皮膚感作性・皮膚光感作性
 7. 依存性
 8. 局所刺激性



2

薬の効果と毒性



3

毒性作用と薬理作用

反復投与毒性試験の目的の1つは、毒性変化が認められない量(無毒性量)を求めることである。毒性変化は本来薬理作用の一部と考えられており、薬理作用の中には薬効として利用できる作用とその他の作用がある。しかし、発現した変化を毒性にとらえるか、あるいは薬効と判断するか、難しい場合が往々にして起こり得る。例えば糖尿病治療薬による低血糖症の如く毒性とみなし得るものであっても主薬効に起因する場合には、毒性の概念に含めないのが一般的であるが、抗悪性腫瘍薬による骨髄の変化は主薬効と不可分であるが、通常は毒性変化に含められる。このように、薬効とするか、毒性とするかの判断は容易ではなく、一定の基準もない。したがって、発現した変化が被験物質に特異的な生物学的変化であるかどうかを見極め、薬理作用からの予期された変化であるのか、可逆的な変化か、その重篤度はどうかなどを十分考慮し、それらに加え、使用動物種における背景データや類似でみられた所見との比較、現われた所見が質的変化に伴っているかどうかなどから総合的に判断することが肝要である。

4

話の前提

- ⇒医薬品の毒性についてである
 - ⇒環境汚染物質、農薬、殺虫剤等は対象としない
- ⇒一般毒性試験(単回、反復投与毒性)についてである
 - ⇒特殊毒性試験(遺伝毒性、生殖、がん原性)は対象としない
- ⇒「よい薬を一日も早く患者さんの手に」のために毒性試験評価するというのが前提である
 - ⇒「疑わしきは辞る」毒性評価ではない
 - ⇒毒性隣性と言う(Killer manになる)のは簡単
 - ⇒誰も責任を追及しない(できない)
 - ⇒誰も毒性試験の追試はしない

5

私の統計/検定に興味を薄れた理由

- ⇒確立論(数学)が苦手
- ⇒LD50値に関する苦い経験
- ⇒定型的 in vivo毒性試験数の減少、重要度の低下
- ⇒定型的 in vivo毒性試験の無毒性量への疑問

定型的 in vivo毒性試験

ラット・イヌを用い被験物質を長期間反復投与して、各種毒性指標に統計検定を駆使し、毒性量・無毒性量を求める試験

6

私の統計/検定に興味を薄れた理由

1) LD50値に関する苦い経験

7

LD50値

- ⇒ 1993年以前、薬物の毒性profileを知る上で必ず算出すべき値とされていた。(現行:おおよその致死量)
- ⇒ 「1984年薬審第118号 医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて(その1) 小動物 B-1 急性毒性試験
- ⇒ 附量附測: 原則として50%致死量を求めるに足る投与期間の群数を設定する。
- ⇒ 注1: 一般には、6割以上が殺げられ、50%致死量の算定にはプロビット法などが用いられる。
- ⇒ 算出されていない場合、理由を問われた。
- ⇒ 離群差がある場合、理由を問われた。

8

LD50値への期待と裏切り(経験)

- ⇒ 結果は毎日違った。Doseで致死率が逆転した。
- ⇒ 実験者を責めた。実験者間で信頼関係がなくなった。
- ⇒ ぶ厚い統計学書には「正確な値を算出するためにN数を増やせ」と書かれてあった。
- ⇒ 再試験をして、動物を何十匹も致死させた。
- ⇒ どの医薬品でなぜLD50値が必要かと疑問を持った。
- ⇒ 実施施設で値が違うことを知った。
- ⇒ LD50値は、意味のない値であることを実務者は皆気付いていた。

9


私の統計/検定に興味を薄れた理由

2) 定型的 in vivo毒性試験数の減少、重要度の低下

定型的 in vivo毒性試験
ラット・イスを用い被験物質を長期間反復投与して、各種毒性指標に統計検定を駆使し、毒性・無毒性量を求める試験

10

毒性評価者の役割

- ⇒ 1) 前臨床試験結果からヒトに移行できるかの判断
⇒ Phase I 試験開始前
- 
- ⇒ 2) ヒトで発現した/発現するかも知れない副作用の毒性的評価(安全性評価)
⇒ Phase II 以降/市販後

11

Phase I 試験開始前における定型的 in vivo 毒性試験の重要度の低下

	過去	現在
毒性評価の対象	複数のin vivo毒性試験 (投与期間、Doseで毒性の質を評価)	短期 in vivo 毒性試験 各種レセプターへの親和性 In vivo/vitro薬理試験 In vitro毒性試験(ヒト細胞) 薬物動態試験
毒性試験の動物種	ラット・イス	置長類を中心にresponder 薬物動態が類似する動物種
開発スピード	虎の子のcandidate	第2,第3のback up compound ハイスループットスクリーニング
ヒトへの移行	動物毒性試験で慎重に評価	なるべく早く ヒトでの薬理・安全性試験

12

私の統計/検定に興味の薄れた理由

3) 定型的 in vivo毒性試験の無毒性量への疑問

申請時において、
無毒性量を求める意義は乏しい

無毒性量を求める意義・目的

- いつ必要か
 - 「臨床試験に入る前」
 - 「承認申請時」
- 何の目的で必要か
 - 臨床試験に入る前 初回投与量の決定
 - ヒトにおける忍容量の予測
 - 薬効果との比較 (安全係数)
 - 頻度との毒性比較
 - 承認申請時—安全性の担保として?
 - 外来異物としての毒性の指標???
 - 頻度との毒性比較???



臨床Phase I 試験の初回用量設定根拠

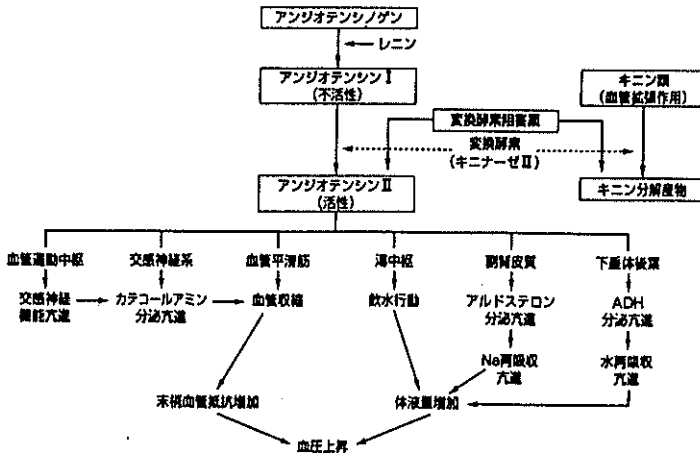
- 単回投与初回用量
 - 急性LD50の1/600
 - 反復投与無毒性量(最大耐量)の1/60 (/kgを/manに)
 - 薬効ED50の1/60
 - 臨床期待用量の1/10 ~ 1/20
 - 最小有効量の1/5
 - 同種同効薬の臨床用量の1/5~1/10
- 反復投与用量
 - ヒト単回投与の結果

無毒性量を求める

(例)

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤
(アンジオテンシンII受容体拮抗薬)

ACE阻害薬の作用部位とAIIの昇圧作用



ACE阻害薬の毒性試験所見

(ACE阻害薬を含む)

化合物	試験	所見の有無								
		体重増加 ↓	貧血	BUN ↑	心臓腫 大	副腎球状 細胞肥大	腎臓JG細胞 肥大・過形成	腎臓小葉間 動脈内膜の 増殖	腎臓好塩基 性原細管	胃粘膜 潰瘍・びらん
Captopril	ラット 1M	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Enalapril	ラット 1,3,6,12M	+	+	+	+	-	+	-	+	-
Alacepril	ラット 1M	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Cilazapril	ラット 3M	+	+	+	+	-	+	-	-	-
Benazepril	ラット 12M	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Imidapril	ラット 3,12M	+	+	+	+	+	+	-	?	-
Trandolapril	ラット 12M	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Quinapril	ラット 12M	+	+	+	+	-	+	-	-	-
Tamocapril	ラット 3,12M	+	+	+	+	-	-	+	-	-
Perindopril	ラット 12M	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Losartan ^B	ラット 6,12M	+	+	+	+	-	+	-	-	+

+: 変化あり, -: 変化なし. BUN: 血中尿素窒素, JG細胞: 腎糸球体細胞, B: ACE阻害薬.

18

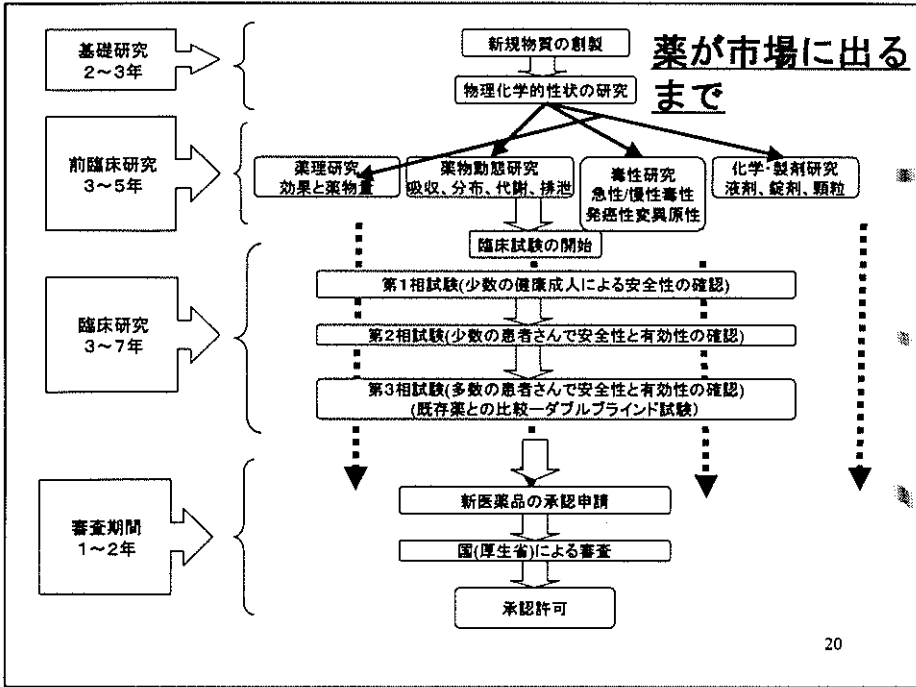
生理食塩液投与により消失する所見

ACE阻害薬の毒性試験所見とその発現機作

(ACE阻害薬を含む)

所見	発現機作
体重増加の抑制	(電解質バランスの変化)?
摂餌の抑制	(電解質バランスの変化)?
尿量の増加	アルドステロン分泌の抑制
飲水量の増加	尿量増加に対する代償性変化
貧血	エリスロポエチン産生の抑制
血中尿素窒素の増加	糸球体濾過量の低下
心重量の減少	後負荷の軽減、交感神経抑制、心筋蛋白合成の抑制
副腎球状細胞の萎縮	アルドステロン産生の抑制
腎臓旁糸球体細胞の肥大	レニン産生の増加
腎臓小葉間動脈の内膜増殖	腎血行動態の変化
腎臓の好塩基性原細管	(腎血行動態の変化)?
胃粘膜の潰瘍・びらん	?

19



無毒性量は必要？

- 無毒性量を求めても意味のない場合が多い
 - 薬効量と毒性量が近似する薬物 (例 ホルモン剤、抗悪性腫瘍剤)
 - 動物とヒトで毒性が異なる薬物 (例 バイオ医薬品)
- 用量と所見の関連性の情報さえわかればよい
 - 毒性かどうかの判定は容易ではない
 - 無毒性量が数字として一人歩きしては困る
- 求める事ができれば求めれば良い値
 - 無毒性量を表わすなら、巾で表記すべき
 - 用量設定が変われば無毒性量は変わる

→LD50値

- 1993年以前、薬物の毒性profileを知る上で必ず算出すべき値とされていた。
- 算出されていない場合、理由を問われた。
- 雌雄差がある場合、理由を問われた。
- ぶ厚い統計学書には「正確な値を算出するためにN数を増やせ」と書かれてあった。
- 再試験をして、動物を何十匹も致死させた。
- その医薬品でなぜLD50値が必要かと疑問を持った。
- 実施施設で値が違うことを知った。
- LD50値は、意味のない値であることを実務者は皆気付いていた。

22

無毒性量

第2のLD50値
LD50値と同じ運命をたどる

23

医薬品毒性試験法ガイドライン

本ガイドラインは、医薬品の承認申請等の目的で実施される安全性に関する試験について、標準的な実施方法を示し、医薬品の安全性の適正な評価に資することを目的とする。しかし、本来、すべての医薬品について一律の試験方法を定めることは合理的ではなくまた、試験の進展に応じて新たな試験を追加する必要性が起こることも少なくない。したがって、得られた所見が臨床上の安全性評価に資することができるものである限り、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではない。

24

御静聴に感謝します。



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
川西医薬研究所
安全性研究部 統括部長
門田利人

25

毒性評価のためのデータ要約

- 第84回医薬品安全性研究会
 - 2001年4月7日
 - 瀧澤 毅 (日本ロシュ)

1

新医薬品承認申請資料で求められる毒性試験のデータ要約

- 1. 統計的方法についてのガイドライン
- 2. CTD(国際共通資料)ではどのような要約を求めているか？
- 3. 電子申請(FDA)ではどうか？

2

1. 統計的方法についてのガイドライン

- 臨床
 - 有効性: ICH臨床試験のための統計的原則(1997)
 - 生物学的同等性: FDA Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (2001)
- 非臨床
 - 反復投与毒性: 記述なし
 - がん原性: 腫瘍発生率
 - (医薬審)統計学的判定基準で具体的方法の記述
 - (FDA)方法の具体的記述はなく、多重比較は使わず、片側検定をせよとの記述あり

3

反復投与毒性試験でなぜ統計的方法の記述がないか？

- 臨床: 有効性、生物学的同等性
- 試験前に定めた評価指標についての統計的仮説検定による決定
- 反復投与毒性
 - 多数の検査項目の変化からの総合的判断
 - 単独検査項目の変化: ばらつきとの比較(統計的仮説検定を使うが決定ではない)
 - 総合的判断: 毒性プロファイルの確定診断(ベイズ的意志決定)

4

毒性プロファイルの確定診断 検査項目からの逆推定

- 毒性プロファイルA
 - 検査項目1(85%)
 - 検査項目2(77%)
 - 検査項目3(63%)
 - 検査項目4(51%)
- 毒性プロファイルB
 - 検査項目3(81%)
 - 検査項目5(69%)
 - 検査項目6(54%)

5

臨床検査データの統計的評価 (ICH:臨床試験のための統計的原則)

- P値の計算は、関心のある特定の差を評価する補助として、又は多数の安全性及び忍容性変数に対して注目するだけの価値のある差を際立たせるための目印(flagging)として有用な場合がある。これは検査データには特に有用であり、この方法以外で検査データを適切に要約することは難しい。

6

毒性試験の報告

- 毒性評価(毒性プロファイル)の記述
- 用量との関連(無毒性量)の記述
- ヒトの安全性との関連の記述
- 検査項目データの要約(毒性評価の根拠を示す)

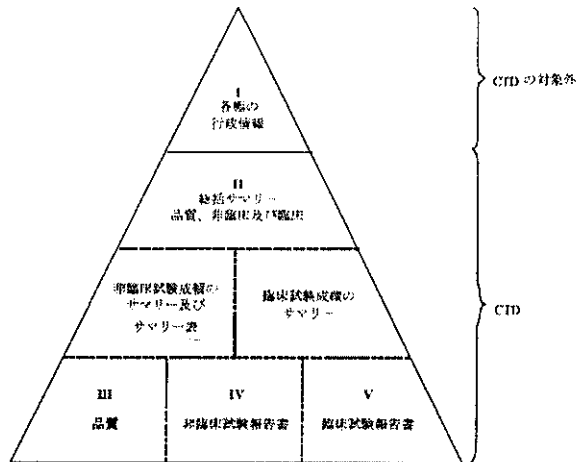
7

2. CTD(国際共通資料)で求められているデータ要約

- CTD(Common Technical Document)の構成
- 非臨床試験成績のサマリー表

8

Common Technical Document



9

非臨床試験成績のサマリー表

付録 A、B 及び C

M4 S : 非臨床

モジュール II :
サマリー及びサマリー表
(付録)

10

- 付録A:サマリーのための図表の例
- 付録B:ひな形
- 付録C:例
- 以下付録Aの図表は単に例として示したものである。申請者は、その医薬品に適した様式により図表を作成すること。
- 試験の引用を本文及び表中に含めること
- 表には、必要に応じ統計解析結果を含めること

11

試験の種別	動物種 及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
3.1 単回投与毒性 試験	CD-1 マウス	強制経口 砂粒内	-	0, 100, 2000, 5000	適 道	Sponsor Inc. CRO Co.	06046 06047	1	1
			-	0, 100, 250, 500				1	100
	Wistar フット	強制経口 砂粒内	-	0, 1000, 2000, 5000	適 道	Sponsor Inc. CRO Co.	06050 06051	1	200
			-	0, 100, 250, 500				1	500
3.2 反復投与毒性 試験	CD-1 マウス	経口	3ヶ月間	0, 62.5, 250, 1000, 4000, 7000	適 道	CRO Co.	04018	2	1
			2週間	0, 1000, 2000, 4000				不適 道	Sponsor Inc. Sponsor Inc.
	2週間	0, 500, 1000, 2000	不適 道	Sponsor Inc. Sponsor Inc.	04214 05001	4	1		
	3ヶ月間	0, 200, 600, 1800				適 道	Sponsor Inc. Sponsor Inc.	04020 06041	6
	6ヶ月間	0, 100, 200, 900	適 道	CRO Co.	04008				6
	1ヶ月間	0, 10, 40, 100				適 道	Sponsor Inc. Sponsor Inc.	04020 06041	6
	6ヶ月間	0, 5, 20, 50	適 道	CRO Co.	04008				6
	5日間	0, 500, 1000				不適 道	Sponsor Inc.	06718	6
	3日間	0, 1000, 2000	適 道	CRO Co.	07834				6
	3.3 遺伝毒性試験	S typhimurium E. coli				In Vitro	-	0, 500, 1000, 2500, 5000 mcg/plate	適 道
-			0, 2.5, 5, 10, 20, and 40 mcg/ml	6	200				
	ヒトリンパ球	In Vitro	-	0, 2.5, 5, 10, 20, and 40 mcg/ml	適 道	CRO Co.	07834	6	100
			-	0, 1000, 2000				6	200

2. 表中に記載のない場合、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験については、無標識品 (NONE1) に下線を引く。

(続)

12

3.2.2A 反復投与毒性試験

報告書の題名: MAJ-160801: フット3ヶ月間経口投与毒性試験

試験物質: Curitol Sodium

動物種/系統: Wistar フット

投与期間: 3ヶ月間

試験番号: 04214

試験開始日時: 5週前

投与量: 1ヶ月間

CTDにおける記載箇所: Vol. 4 Page 1

試験投与年月日: 1994年4月15日

投与方法: 強制経口

GLP 適用: 適

特記事項: なし

試験/投与形態: 水溶液

試験投与量: 200 mg/kg/day

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
動物数	-	-	-	-	-	-	-	-
1ヶ月コキネティクス: AUC (mcg/h/mL)	-	-	30	28	130	125	328	302
Day 1	-	-	62	47	145	140	400	380
Day 28	-	-	50	51	160	148	511	475
特記すべき所見								
死亡及び屠殺理由	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%)	394 g	244 g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
鉄含量 (%)	20.4 g	17.2 g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
食餌運動の亢進	-	-	-	-	-	-	-	-
急激な汗、被毛の剥落、白毛化	-	-	-	-	-	-	-	-
剛硬、立ち、歩行失調	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的所見	-	-	-	-	-	-	-	-

* 特記すべき所見なし、 → 軽度 ** 中等度 *** 重症
Dunn-Sidak Test: * p<0.05 ** p<0.01

2. 投与終了時、対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は両側検定に基づく (%では2/1)。

(続)

13

3.2B 反復投与毒性試験

試験番号: 94214 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
動物数								
血球化学検査								
ヘモグロビン(g/dl)	13.8	15.0	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
赤血球数($\times 10^6/mm^3$)	8.1	-	7.9	-	8.1	-	7.4*	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19*
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30*
血小板数($\times 10^6/mm^3$)	848	798	825	814	914	858	931*	911*
血球生化学的検査								
アラタニン(g/L)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
胆汁酸(g/dl)	-	6.7	-	6.8	-	6.8	-	6.0**
胆汁酸(p/dl)	98	-	80	-	90	-	100*	-
クレアチニン(mg/dl)	67	56	60*	52	59*	47*	53*	58
ALT(g/dl)	86	82	90	90	87*	84*	88*	93
AST(g/dl)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.28**
カルシウム(mEq/L)	-	10.7	-	10.8	-	10.8	-	9.8**
リン(mEq/L)	9.3	-	9.3	-	9.3	-	8.2*	-
尿検査								
蛋白尿量(mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
PH	7.5	-	7.5	-	7.2	-	8.3**	-
グルコース(mg/dl)	-	0	-	0	-	20	-	98**
尿量(g/dl)	-	18	-	18	-	16	-	12*

- 特記すべしを所見なし。
Dunn-Sidak Test: * p<0.05 ** p<0.01

(続く)

3.2.2A 反復投与毒性試験

試験番号: 94214 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
動物数								
臓器重量 (%)								
胃腸	3.01 g	1.75 g	0	+0*	+1	+8*	+12**	+20**
脾臓	15.9 g	8.01 g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
脾臓所見								
検査数	20	20	20	20	20	20	20	20
所見: 胃白化	0	0	0	0	0	5	1	2
所見: 褐色	0	0	0	0	0	1	1	4
病理組織学的検査								
検査数	20	20	20	20	20	20	20	20
所見: 脾臓の拡張	0	0	0	0	0	6	3	4
所見: 脂肪	0	0	0	0	0	6	1	0
所見: 平滑筋	0	0	0	0	0	0	2	4
所見: ひらん	0	0	0	0	0	2	2	9
その他の検査								
臓器の重量:								
脾臓重量	10	10	0	0	0	0	10	10
腎臓重量	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
腎臓重量 (%)	3.24 g	1.81 g	0	-1	-1	0	+8*	+10

- 特記すべしを所見なし。
Dunn-Sidak Test: * p<0.05 ** p<0.01
a - 臓器重量の平均値を示す。投与量は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%で2位)。
b - 絶対・相対重量とも表中に表示した方向で対照群との差あり。数字は絶対臓器重量の差を%で示す。

3. 電子申請(FDA)ではどうか？

- Item4: 品質
- Item5: 非臨床
- Item6: 臨床薬理
- Item7: 微生物学
- Item8: 臨床
- Item9: 安全性
- Item10: 統計

16

Item10: 統計

- 電子申請においては item8 臨床と item 10 統計は 同一である。統計的方法などを記述する文書は item8 臨床に含めなければならない。

17

Item5: 非臨床 薬理 毒性

- 全検査項目の動物個体別データのリスティングが求められる(PDF)
- 個別データが電子的にデータセットとして提出を求められることがある。この決定は試験ごとになされるので、事前に審査当局と相談すること。例えば、がん原性試験については当局の統計家が解析するので付録1のような形式で提出する。

18

データセットの形式

- SAS XPORT transport format
- File名の拡張子はxpt
- 例
- 生化学検査 Chem.xpt
- 病理組織学的検査 Micro.xpt

19

血液生化学検査: Chem.xpt

変数名		Type	コード	コメント
ANIMLNUM	動物番号	Char		
SEX	性	Char	M,F	
DOSEGP	用量群	Num	0,1,2,3,4	
DAYS	投与日数	Num		
LABTEST	項目名	Char		
BASELINE	ベースライン	Num		
RESULT	測定値	Num		
CHANGE	ベースラインと 測定値との差	Num		RESULT- BASELINE
UNIT	単位	Char		

20

病理組織学的検査 (Micro.xpt)

変数名		Type	コード
ANIMLNUM	動物番号	Char	
SEX	性	Char	M,F
DOSEGP	用量群	Num	0,1,2,3,4
DTHSACTM	死亡/剖検までの日数	Num	
DTHSACST	死亡/剖検の 状況	Num	1:自然死, 2:試験終了 後剖検, 3: 中間剖検, 4:事故死
ORGANNA M	臓器名	Char	
ABNORMAL	異常フラグ	Char	AbnormalUN ormal
MICRO	病理組織学的 所見	Char	256文字以内
MACROABN	肉眼的所見	Char	AbnormalUN ormal
GRADE	グレード	Char	
TUMOR	腫瘍	Char	Nなし, B良 性, M悪性, U未決
FNLBODYWT	最終体重	Num	

21

発表スライドへのコメント

瀧沢 毅

1. これまで馬屋原さんと門田さんから、医薬品承認申請のための毒性試験で、毒性評価とはなにか、無毒性量とはなにかというお話がありました。私はその毒性評価や無毒性量を求めるための膨大なデータの統計的処理そしてそれらをどのように示すかといったデータ要約についてお話しし、皆様と考えていきたいと思えます。

2. 医薬品承認申請ということですから、科学的、学問的には完全に解決されていないことについても行政の立場からは判断し決めなければならない、承認申請の科学性、社会的公益性、公平性、透明性といったものから、多くのガイドラインが存在します。今日はそれから考えていきたいと思えます。

まず統計的方法についてのガイドラインについて、次ぎにCTD、国際共通資料、さらにFDAの電子申請のガイドラインを考える材料とします。

3. 最初に統計的方法についてのガイドラインですが、臨床では、有効性についてICHの臨床試験のための統計的原則があります。生物学的同等性についてもかなり昔からガイドラインがでておりますが、最近ではFDAから今年の1月31日に新しいガイドラインがでております。

非臨床では反復投与毒性試験については日本でも、FDAでもガイドラインには統計的方法について記述はありません。がん原性については日本では9. 結果の評価(2)の(b)に統計的判定基準という一節があり、具体的な方法が記述されております。FDAでは、第2章D3の4の統計レビューのところに腫瘍発生率の比較では片側検定をおこなうこととか、多重比較はしてはいけないといった記述はありますが、具体的な方法の記述はありません。

4. なぜ統計的方法ガイドラインが臨床ではあって、非臨床ではないのかということ、たとえば毒性試験の統計的方法については多くの方法が提案され、まだ国際的にも認められる標準的な方法が確立していないことがあります。そのため今日のような研究会もあるんだと思えます。しかしまた、臨床の有効性や生物学的同等性での統

計的方法の役割と反復投与毒性での役割は全く違うこともあると思います。臨床の有効性や生物学的同等性では統計的方法の役割は決定的です。実験前に決めておいた評価指標について統計的仮説検定により決定します。頻度論的立場に立つ統計的仮説検定論が適用できます。したがって、統計的仮説検定論が正しく適用できるように実験計画から解析まで詳細なガイドラインが必要です。

反復投与毒性試験でも統計的仮説検定は使われています。しかしこれによって決定することはありません。昔無毒性量でなく、無影響量を求めていたときは決定と受け取られていました。統計的仮説検定は一つの検査項目の変化についてばらつきと比較して有意な変化かどうかみているものですから、統計的検定で有意なら影響はあるということになります。ですから無影響とはいえないことになります。しかし、いまは多くの検査項目の変化から総合的に判断することになっています。どのように判断するかは馬屋原さんや門田さんがお話になりました。総合的判断ということなんか主観的で不透明な感じがするんですが、毒性プロファイルの確定診断です。確定診断というのは医学用語で、医師が患者の症状や検査結果から病名を診断することを確定診断と呼びます。毒性家も症状や多くの検査項目の変化から毒性プロファイルを推定し決めてゆきます。このような決定の仕方は統計的方法ではベイズ意思決定ということになろうと思います。

5. 毒性プロファイルは病気と同じようにそれが起きるといろんな症状がでたり、検査項目が変化します。ただ、ある病気、あるいは毒性プロファイルが起きると、ある症状、あるいは検査項目の変化が100%おきるわけではありません。85%、とか77%とかの確率でおきます。医者も毒性家もこのような確率が頭に入っています。それである症状や検査項目の変化が起きるとその原因となる病気や毒性プロファイルを逆推定します。たとえば、検査項目3で変化が起きていると毒性プロファイルA,Bが考えられます。そのとき、他の症状や検査項目の変化も考慮して確定診断してゆくわけです。決して一つの検査項目の変化イコール病気、毒性とはなりません。

6. これは臨床試験でも安全性については同じです。そのため、ICHの臨床試験の統計的原則でも、安全性の評価のための検査項目の統計的仮説検定によるP値は目印(フラグging)として有用であり、この方法以外に検査データを適切に要約することは難し

いと記述されています。

7. ですから、毒性試験の報告（サマリー）というのは、毒性評価、毒性プロファイルの記述、その毒性プロファイルの用量との関連、無毒性量の記述、ヒトの安全性との関連の記述と検査項目データの要約からなります。この要約は毒性評価の根拠を示すものです。

8. このような要約としてどういうことが求められているか次に検討したいと思います。

ICH で日米欧の医薬品許可申請のための国際共通資料が今年6月から実施されますが、そこで求められているデータ要約は次のようなものです。

9. これは CTD の非臨床試験成績のサマリー及びサマリー表のところに記述があります。

10. 非臨床試験成績のサマリー表についての記述の部分は A, B, C に分かれています。

11. 付録 A はサマリーのための図表の例で、付録 B はそのひな型、付録 C は例となっています。付録 A は単なる例示で、それぞれ申請する医薬品に適した図表を作成することという注意があります。また必要に応じて統計解析結果を含めることという記述もあります。

12. これは毒性試験全体のサマリー表の例です。単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験について、動物種、投与方法、投与期間、投与量、などを記述します。無毒性量にアンダーラインを引きます。これには注釈が付いていて、特に記載のない場合、無毒性量に下線を引くとなっています。無毒性量が求められなかったり、求めるのが不適切と判断した場合はそれを記載します。

13. 各試験について、特記すべき所見のところに、対照群では体重、摂餌量の平均値、投与群では対照群の平均値からの差の%、統計学的有意差を記載します。統計学的検定は実測値に基づくという注釈があります。体重や摂餌量は対照群の平均値からどれだけ増えたか、あるいは減ったかを%で示したほうが、生物学的意味をつかみやすいので、そのように記載するように例示しているのですが、統計的仮説検定は実測値を使うということです。用いた統計的検定

方法は記載します。例示では Dunnett が使われています。

所見についても、特記すべき所見なし、軽度、中等度、重度に分けて記載します。

14. 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査についても統計学的有意差の認められた検査項目について実測値の平均値、有意かどうかの目印 (Flagging) を記載します。

15. 器官重量、臓器重量については体重と同じように、対照群では実測値の平均、投与群では対照群の平均値からの差の%、統計学的有意差を、解剖所見については検査数と異常の認められた数を記載します。

16. CTD はサマリーレベルまでのガイドラインで、ここの報告書のレベルについての記述はありません。それはさきに紹介した厚生労働省の毒性試験ガイドラインや FDA の毒性試験の報告に関するガイドライン、それに FDA の電子申請のガイドラインから検討します。FDA では今年から膨大な紙による申請は不必要になり、電子申請だけでもよくなりました。私どもの米国の会社でもつい最近電子申請だけによる申請を初めて行いました。FDA の申請では Item 4 から 10 まで、品質、非臨床、臨床薬理、微生物学、臨床、安全性、統計と分かれています。

17. Item 10 の統計ですが、電子申請においては Item 8 臨床と Item 10 統計は同一であるとなっていて、統計的方法などは Item 8 臨床に含めるとなっていて、この統計も臨床試験に関してのことだとわかります。

18. Item 5 の非臨床、薬理、毒性で特徴的なことは全検査項目の動物個別別データのリスティングが求められることです。これは電子申請では PDF で求められます。さらにこの個別データは電子的にデータセットとして求められることがあると記述されています。これは試験ごとの決定なので事前相談があります。たとえばがん原性試験では FDA の統計家が解析するので付録 1 のような形式で提出することとなっています。

19. データセットの形式ですが、SAS の XPOR Transport Format で File 名の拡張子は XPT となっています。たとえば生化学検査は CHEM.XPT ですし、病理組織学的検査は Micro.XPT です。

20. 血液生化学検査については動物番号、性、用量群、投与日数、項目名、ベースライン、実測値、ベースラインと実測値との差、単位を入力します。

21. 病理組織学的方法については動物番号、性、用量群、死亡または剖検までの日数、死亡または剖検の状況、臓器名、異常かどうかのフラグ、病理組織学的所見256文字以内で、肉眼的所見は異常かどうか、グレード、腫瘍がないかどうか、あれば良性か悪性か未決か、最終体重を入力します。

このように毒性試験では統計的方法についての具体的なガイドラインはなく、毒性家の行う毒性評価を報告するのですが、その毒性評価の証拠としてデータの要約、さらには全検査データの固体別リステングが求められています。そのことによって申請者側の毒性評価の説得性が乏しいと審査官が判断したとき、あるいは申請時点で気がつかない副作用などがあとになって出現したとき、その兆候がなかったかどうか、データを見直したりできるようにしています。

毒性評価について言えば、毒性プロファイルと検査項目や所見の関係については、現在はその施設の蓄積や毒性家の経験に頼っているのですが、電子申請が実施され多くの毒性試験の毒性評価とデータの要約、全データが蓄積公開されると共通のデータベースとして利用できるのではないかと思います。そのデータベースから毒性プロファイルの推定に有用な各検査項目の変化の判断方法としての統計的方法やその有意水準が確立してゆくと思います。

あとで榊さんが発表する製薬協基礎統計ワーキンググループの活動は実際に各社が申請に使った毒性試験の個別検査データと生物学的判断を集め統計的方法による判断と比較したものです。今後電子申請により多くの薬物について、このようなデータが入手可能になり、国際的にも認められる標準的な統計的方法が確立されることを願って私の発表を終わります。

今、なぜ決定樹か、 毒性評価と統計の関係

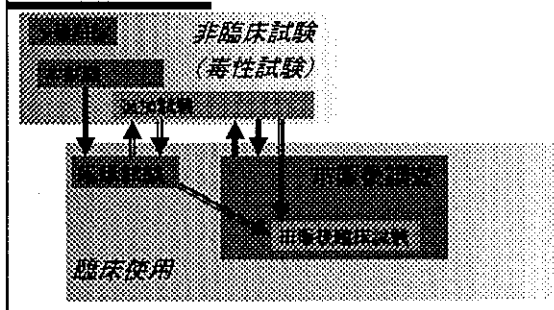
第86回医薬品安全性研究会

2001年4月7日
半田 淳(日本化薬)

決定樹ってなぜいくつもあるの？

- 毒性評価には客観的指標としての統計解析が必要
- 標準的な毒性試験はガイドラインで試験の枠組が規定されている
- なのに、どうして統計学的に一番間違いない決定樹がきまらないの？

医薬品の開発



非臨床試験(毒性試験)

- 多種多様な試験項目
- 各試験が互いの結果を相補する
＝単独の試験としての存在意味が薄い



- ・臨床試験の実施に向けた情報提供
- ・患者・医師に対する情報提供

非臨床試験における毒性評価とは

- ヒトでの副作用の予測
→ 臨床試験開始の保証
- 副作用の回避方法の検討
→ 用法(&用量)の提案
- 化学物質としての安全性の絶対評価
→ 劇・毒薬, 劇・毒物の区分など)

毒性試験の種類

- 予備試験
毒性プロファイル推定、本試験の用量範囲の決定
- 本試験(基本的には毒性試験法ガイドラインに準拠)
毒性プロファイルの確認、無毒性量の推定
- 追加試験
無毒性量の確定
臨床使用方法での毒性解明
毒性発現機序の解明
臨床での副作用発現機序の解明
副作用の回避方法の検討 等

試験の種類と統計の役割

- 探索的試験と検証的試験はどこが違うのか？
- 毒性試験は探索的試験か、検証的試験か？
- 無毒性量は検証的に決定しなければならないか？



目的に応じた統計の役割

探索的データ解析

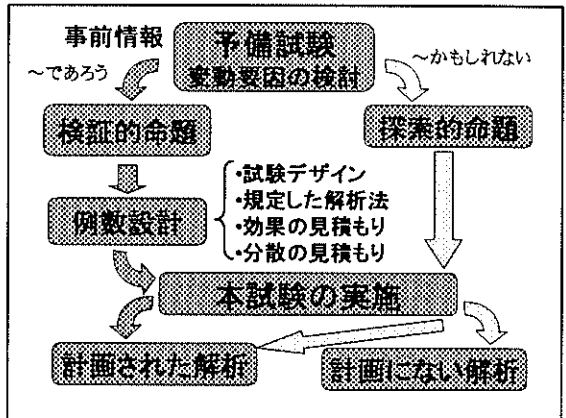
検証試験計画(例数設計・統計手法選択など)

探索的な試験

- こうかもしれない、ああかもしれないとアイデアを出し、それをどンドン調べる「試す試験」。
- ある生物学的な仮説を証明することよりもどのような仮説が立てられるのが問題。
- 統計としては、検定よりはグラフの活用や推定。

検証的な試験

- その成績で事前に立てた作業仮説を証明する「データをまとめる試験」。
- 以下の場合に、生物学的な仮説を統計的に証明できる。
 - 過去の経験的事実(文献、過去に行われた試験の報告書、予備実験の結果)に基づき、同一の事実を同一の条件のもとで再現する場合
 - 過去の経験的事実ならびに理論あるいは関連する経験的事実から、論理的または帰納的推論により導かれる仮説を確認する場合
- 統計としては、適切な統計学的な仮説、それに対応した検定手法、検出力を保证するための例数設計が必要。



毒性評価の流れと統計学的決定樹の関係

- 毒性評価: 段階的総合評価
 - 重視される判断材料(その試験外の絶対的? 基準)
 - 背景データ ⇨ 正常範囲の推定
 - 病理組織学的変化から判断される許容範囲
 - 非形態学的変化 & 正常範囲内 ⇨ 回復可能性
- 統計学的決定樹: データ構造で手法選択 (統計学的妥当性の確保)
 - データの構造(正規性、等分散性など) ⇨ 検定手法
 - 基本は項目単位でのその試験の対照群との比較

毒性評価の流れ

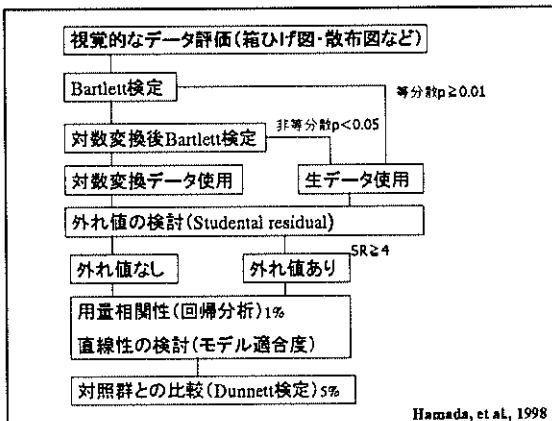
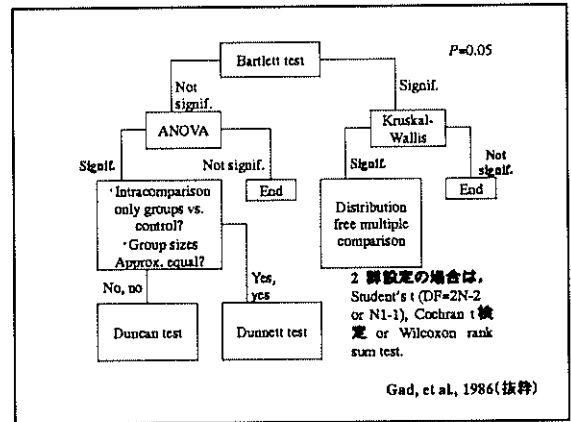
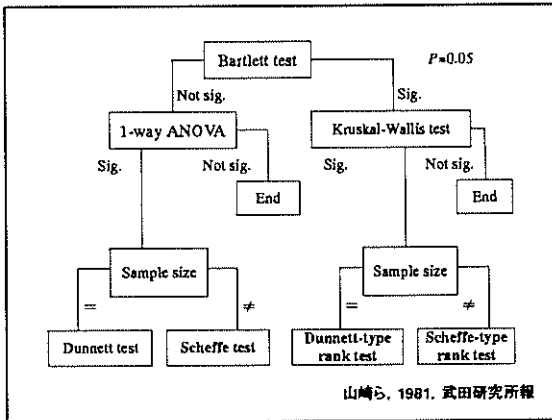
- 検査項目単位の評価
 - 各項目に被験物質投与による影響はあるか? ⇨ 統計学的検定
- 総合的な検討
 - 試験全体として被験物質投与による影響があるか?
 - その質的、量的関係は?
- 毒性学的意義の評価
 - 薬理作用との関連性は? 生体の適応性変化では?
 - なぜ毒性とするのか?
- 無毒性量の推定
 - どのパラメーターが一番鋭敏なのか?
 - その試験でどこまで推定できるのか?

統計学的決定樹(計量値データ)

- 正規分布への適合性
- 等分散性
- 多群比較
- 用量依存性

統計学的決定樹の変遷(計量値データ)

- 2群比較から多群比較に
統計的多重比較法
- 正規分布適合性の検討
視覚的評価 歪度・尖度 など
- 等分散性から外れた場合の対応
変数変換 Non-parametric検定 など
- 用量反応性の考慮
回帰分析 Williams検定 Jonckheere検定 など



今後の方向性

- 臨床に直結した評価
相互のフィードバックをどう組み込むか
- データの持つ情報を最大限に引き出す
探索的データ解析の重視
- 総合評価の枠組と統計学的な支援方法
項目毎の検定から総合flaggingへ
- 計画段階からの統計学的視点の導入
変動要因のコントロール、検出力の見積、評価項目の順位付など

毒性評価の流れ

■ 検査項目単位の評価

各項目に被験物質投与による影響はあるか？ ← 統計学的 flagging



■ 総合的な検討

試験全体として被験物質投与による影響があるか？
その質的、量的関係は？ ← 統計学的 flagging



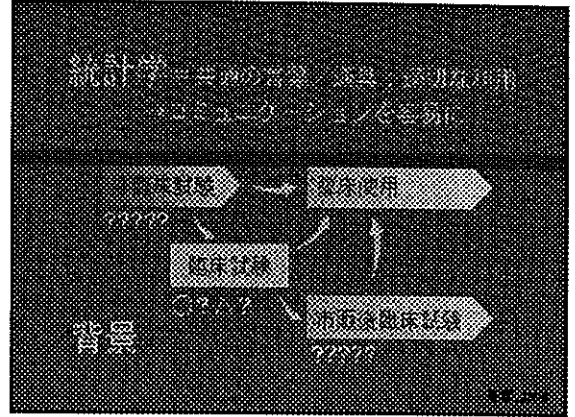
■ 毒性学的意義の評価

薬理作用との関連性は？ 生体の適応性変化では？
なぜ毒性とするのか？ ← 統計学的サポート



■ 無毒性量の推定

どのパラメーターが一番鋭敏なのか？
その試験でどこまで推定できるのか？ ← 統計学的サポート



げっ歯類を用いた毒性試験から 得られる定量値に対する決定樹 による統計処理の提案

小林克己

産衛誌2000; 42:125-129から
財団法人 食品農医薬品安全性評価センター
第28回医薬安全性研究会定例会, 1997

要約

- ▲ 定量値は、経時的に膨大な量となっている
- ▲ 分布が異なった群や標本数が異なった群が存在する
- ▲ 決定樹による手法が長期・一般的に使用されている
- ▲ 近年検出力の高い手法へと変化している
- ▲ Bartlettの検定は、5%水準を堅持する
- ▲ 分散分析(ANOVA)は、実施しない
- ▲ 等分散の場合は、Dunnnettの検定(α or $2\alpha=0.05$)
- ▲ 不等分散の場合は、Steelの検定($\alpha=0.05, N>4$)

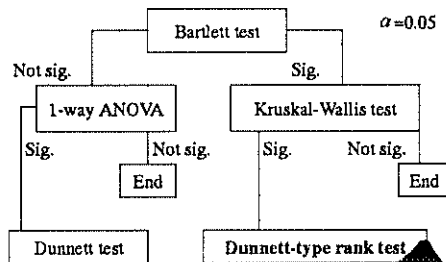
定量値に対するBartlettの等分散検定 (5%水準)で有意差が検出される割合

動物種	試験期間(週)	調査試験数	有意差検出率*(%)
イヌ	12, 52	3	164/2044 (8.0%)
ラット	13	7	198/1126(18%)
マウス	13	7	129/904 (14%)
平均	.	.	327/2030 (16%)
ラット	104	5	1198/3278 (37%)
マウス	104	5	882/2626 (34%)
平均	.	.	2089/5904 (35%)

*体重、飼料摂取量、飼料効率、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、器官重量・体脂肪比などの値が含まれる。

定量値に対する決定樹[2]

…現在(2000)まで長期間に使用中…
Gad et al., 山崎らを改良したタイプ



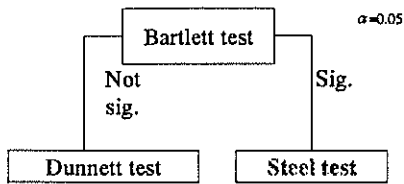
分散分析で有意差が認められなくても Dunnnettの検定で有意差を示した例

群	対照	低用量	中用量	高用量
B6C3F ₁ マウスの肝 重量(g)	1.08, 1.09	1.09, 1.12	1.10, 1.20	1.16, 1.15
	1.15, 1.09	1.15, 1.09	1.09, 1.02	1.24, 1.16
	1.16, 1.00	1.04, 0.99	1.07, 1.12	1.22, 1.10
	1.12, 1.01	1.24, 1.15	1.13, 1.06	1.18, 1.07
Mean ± S.D.	1.08 ± 0.06	1.10 ± 0.08	1.11 ± 0.06	1.16 ± 0.05
Bartlett	p=0.68			
分散分析	p=0.077			
Dunnnett	-	Not sig.	Not sig.	

データの変換について

- ▲ Finney (1995 J.Toxicol.Sci.)は、"科学者がある化合物の体液中濃度のようなものを定量する際、興味の対象はmg/mlといった量で表されるデータであって、血中濃度の対数のように変換されたデータについてはそれほど興味がないと思われる。また、いかなるデータ変換も測定値それ自体の解釈を困難にすることを肝に銘じるべきである。「ある特定の状況ではデータ変換を行うべきである」と書いてある教科書もあるが、これは受け入れがたいと述べている

定量値に対する決定樹の提案



順位と検定による低用量群で有意差を検出
できる1群内の最低標本数
…最高の用量相関性を示した場合…

検定名	4群設定	5群設定
Scheffe type	22	40
Hollander-Wolf	19	30
Tukey type	18	32
Dunnnett type (joint type)	15	26
Williams-Willcoxon	8	12
Steel type (separate type)	4	6
Mann-Whitney U*	3	

*2群間検定

ノンパラDunnnettとSteelの検出力(1)

群	対照	低用量	中用量	高用量
順位	1	5	9	13
	2	6	10	14
	3	7	11	15
	4	8	12	16
平均順位	2.5	6.5	10.5	14.5
Kruskal-Wallis	p=0.00275			
ノンパラ Dunnnett	-	Not sig.	p<0.05	p<0.05
Steel	-	p<0.05	p<0.05	p<0.05

ノンパラDunnnettとSteelの検出力(2)

群 (N)	対照(5)	低用量(5)	中用量(5)	高用量(4)	最高用量(4)
ラット	2.4, 2.8	43, 45,	62, 48		
尿量 (mL)	2.4, 2.4	40, 41,	68, 52,	73, 104,	52, 103,
	2.4	46	55	102, 72	97, 99
平均±S.D.	2.7±0.1	43±2.5	57±8.0	88±18	88±24
Bartlett	p=0.0001				
Kruskal-Wallis	p=0.0006				
ノンパラ Dunnnett	-	Not sig.	p<0.05	p<0.01	p=0.01
Steel	-	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p=0.05

まとめ

- ▲ 用量依存性を検定結果に表示したい
- ▲ 統計学的有意差を検出できない順位と検定法は、使用しない
- ▲ 統計手法が複雑な経路を辿るよりも簡単な手法の方が考察し易い
- ▲ 生物学的にも統計学的にも一致する統計手法を使用する

まとめ つづき

- ▲ 用量相関性の検定を組み込みたい
- ▲ 検出力の高いBartlettの検定の代わりにLeveneなどの検定を使用したい
- ▲ データ変換による統計処理結果は、考察が難しい
- ▲ 結果に経路を表示する

毒性評価のための 統計解析の提案 -ラット反復投与毒性試験-

キッセイ薬品工業(株) 山田雅之
千寿製薬(株) 榊秀之

1

※ラットの群数の位置付けをはっきりさせておく

★健康診断(今までに調査が十分に行われたような)では正常値との比較

ある一定の閾値を設定できれば、それと比較すれば良い

★毒性試験特有の問題

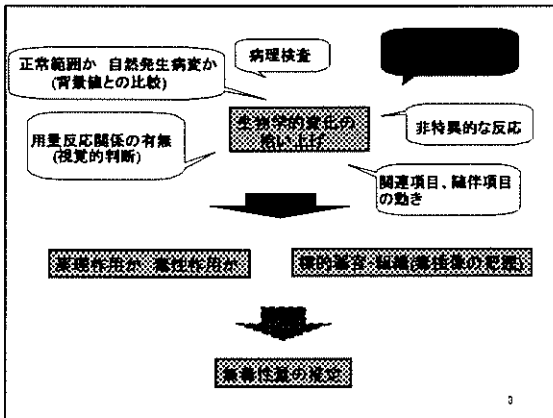
動物(系統、週齢etc)、飼育条件(環境、餌etc)の影響を受けるので一定の閾値が設定できない。影響の出方が未知である。用量依存的な変化も評価したい。

★ラット反復投与毒性試験ならではの特徴

10例以上、3群以上の設定、探索的に多くの検査

★ラット反復投与毒性試験では決定樹を用いた統計的検定による対照群との比較が用いられてきた。(用量依存性は評価できていない)

2



3

※ラットの群数の位置付けは 統計的検定結果は毒性評価のためのフラグging (毒性変化に濃縮させていない)

心臓(相対重量)	Control	Low	Middle	High	Triglyceride	Control	Low	Middle	High
平均値	0.330	0.310	0.321	0.309	平均値	43.3	51.2	41.0	29.2
標準偏差	0.023	0.015	0.013	0.018	標準偏差	13.5	27.7	11.3	9.4
Dunnnett'	-	p<0.025	NS	p<0.025	Dunnnett'	-	NS	NS	NS
Williams	-	NS	NS	p<0.01	Williams	-	NS	NS	NS
生物学的評価	-	NS	NS	*	生物学的評価	-	NS	NS	*

4

毒性評価のための FLAG

毒性評価上の有用性が高い

5

適切な手法は？

何が知りたいか → 検定手法の選択

- ・ 用量設定(3群以上の設定、無毒性量、 確実な毒性量、毒性像の把握)
- ・ 対照群との比較



- ・ 用量反応関係を仮定した上で、対照群との間に統計的な有意差があるのか？

6

☆検定の目的

- 一元配置分散分析
母平均が異なる群があるか？
- 多重比較法(Dunnnett type)
対照群と比べて、母平均に差があるか？
- 多重比較法(Williams type)
用量反応関係を仮定して、対照群と比べて母平均に差があるか？

☆得たい情報

- 対照群と各群の平均値(母平均)の統計的差の有無

7

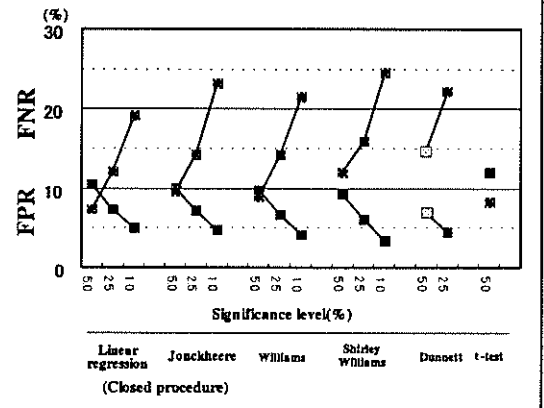
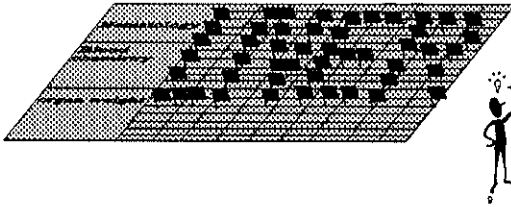
用量反応関係を仮定した上での、
対照群との間の検定

- Williams type 多重比較
Williams, Shirley-Williams,
単回帰分析(閉手順), Jonckheer(閉手順)

8

有意水準は？

- ★有意差マークが多くつけば良いのか？
- ★毒性像把握のために有効なフラッグであるべき。
- ★Dunnnett 5%(両側)が定着した理由を考えてみる。



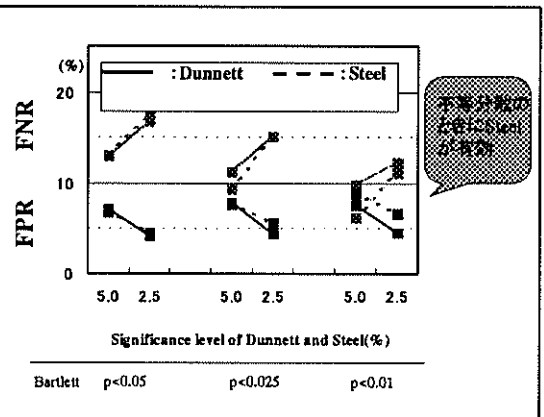
副次的解析の必要性

- 不等分散: 外れ値が原因のときが多い。
- ダウンターン: Williams typeの手法では見逃される。

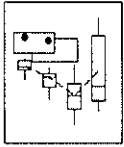


ノンパラメトリック法(Dunnnett type)

11



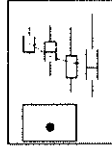
Williams(NS, $p > 2.5\%$) BUT Steel(σ , $p < 2.5\%$)



Hematrit (♀)



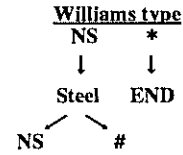
Reticulocytes (♂)



Hb (♀)

Non-monotonic
dose-response relation

Decreasing
of power

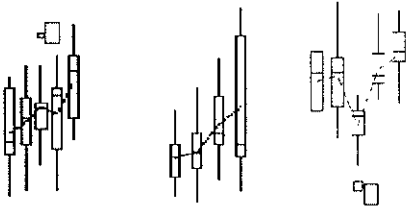


★有意水準: 毒性家として統一的考え。

Dunnett 5%[2-Side] \equiv Williams type 2.5%[2-side]

14

決定結果は複量的情報との連携で活用する



15

ラット反復投与毒性試験に普及したフラッキング

★単回投与試験、大動物試験では別途評価する必要性がある(検証されていない)。あるいは別の解析方法があるかもしれない。少なくとも少数例ではフラッキングとしての役割を果たさない。

★ひとつのデータからひとつの結論を出す場合(薬効薬理、一般薬理試験、生殖試験)では考え方は異なるはず。

16

現状で良いか? 業務者の課題

- 閾値を設定できないのか?
- 一律的な手法の適用: 分布の特徴は分からないのか?
- 影響の出方によって両側、片側とすべきか? そのときは両側 α のときは片側 $1/2\alpha$ とすべきか?

統計解析が毒性に寄与できるのは
群間比較だけ? 統計家の課題

- 背景値との比較
- 関連項目、随伴項目(総合的評価)

17

現場のニーズ

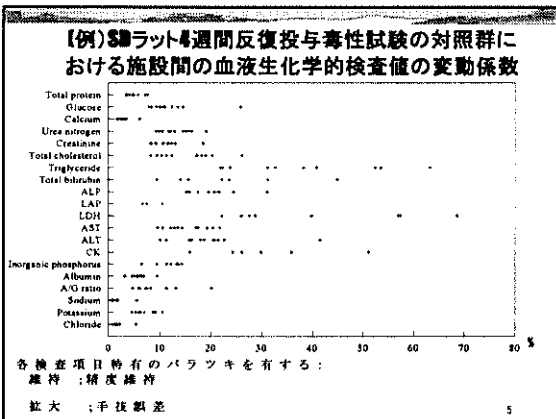
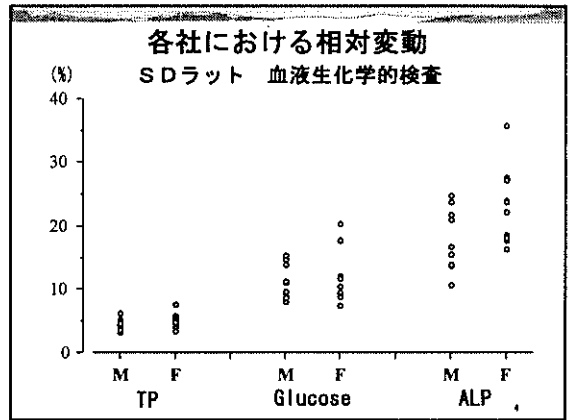
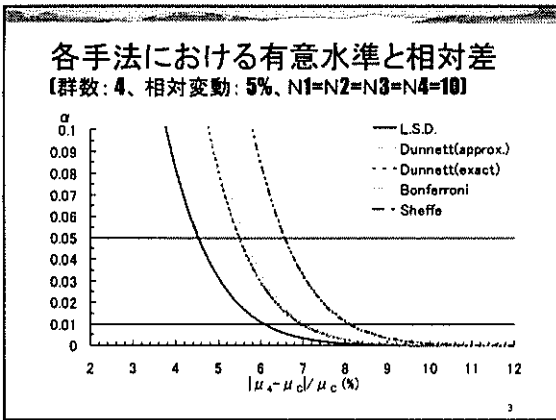
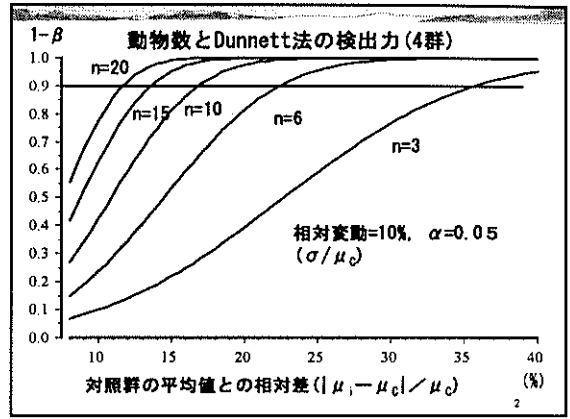
- Regulatory toxicity studyでは(ある程度)一定の解析方法を適用すべき。
- シンプルでわかりやすいのが良い。
- 評価項目を限定した試験、統計解析結果が重要視される試験ではそれ相応の解析がおこなわれるはず。
- ラット反復投与毒性試験の計量値データに対するこれ以上の議論が必要かどうか、現場の意見も考慮すべき。

18

まとめ

平田 篤由

1



○ Dunnett法 (4群試験); $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.90$
ラット; $n=10$

- 誤差の大きさ: 相対変動 5%程度の項目
対照群との相対差 9%以上
- 誤差の大きさ: 相対変動 30%程度の項目
対照群との相対差 50%以上

6

- ◆ 測定項目により生物学的に意味のある δ は異なる
- ◆ 施設, 測定項目により, 誤差の大きさは異なる
- ◆ 動物種により用いる動物数が異なる

検出力は① δ

② 誤差の大きさ

③ 用いる動物数 により決まる

⇒ 検定の結果“有意差なし”となっても
「差なし」と結論づけることは注意
特に $n = 3, 4$ の場合

まとめ

決定樹: 思考の経路, PCのフローではない.

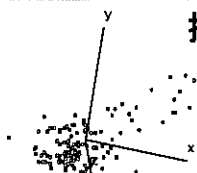
統計学: 実験計画法

事前情報: 予備試験
短期試験

- 試験目的から解析方法は決まるのでは?
- 公比で用量を設定. 一用量依存的变化を期待?
- 毒性を見逃してはいけない.

探索的解析

例えば
多変量解析:
主成分分析


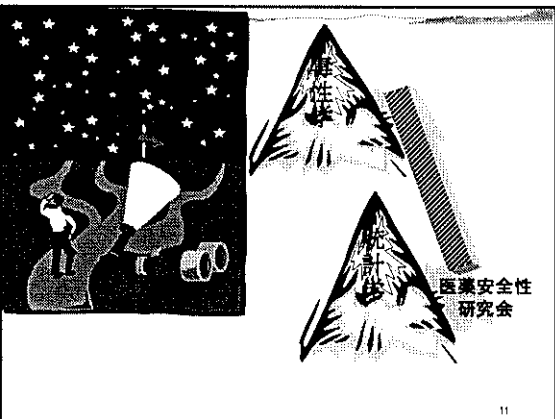


HgCl₂ 処理: 尿中酵素の変動

EigenValue:	4.1505	0.5114	第1主成分:
Percent:	83.0103	10.2285	近位尿細管の障害
Eigenvectors:			第2主成分:
ALP/U (x)	0.46644	-0.00474	ライソゾーム活性?
LDH/U	0.45470	-0.31226	
LAP/U (y)	0.46468	-0.19652	
GTP/U	0.46965	-0.21652	
NAG/U (z)	0.37307	0.80386	

統計 = 解析

毒性専門家の思考をフォローできる
情報を引き出す手法はご存じでは?

毒性学

医薬安全性研究会

毒性専門家 ↔ 統計専門家

思考の討議

↓

解決策

事例研究
論理の確認

医薬安全性研究会

- 統計学
- 毒性学

コメント

[1] 天野 幸紀 (興和株式会社 富士研究所安全性研究部)

第86回定例会に参加して

当日、「毒性試験に従事する者は、無毒性量を一所懸命探しているわけではなく、得られた結果の一つ一つについて、他の所見との関連を考えながら毒性変化であるか否かを評価しているのであり、毒性所見が認められなかった用量群が存在した場合に、それを無毒性量としているに過ぎない」こと、「その毒性評価に際しては、検定結果をそのまま毒性所見として結びつけているのではなく、詳細に検討すべき項目を見つけるための警報的にとらえている」こと、「検出力の異なる二つの決定樹による検定を行い、複数の測定項目について異なる検定結果が示されたものの、それぞれの値や他の所見との関連などから、最終的な毒性評価が変わらなかった事例がある」ことなどを申し上げました。

しかし、多くの場合、(反復投与) 毒性試験に対しては、「で、無毒性量はいくつ?」と評価の過程よりも結果として得られた無毒性量の方に関心が集まっているように思われます。このことは、試験法ガイドラインや規制当局からそれを求められることにも因るとは思われますが、私たち毒性試験従事者が、毒性評価の過程(毒性あるいは無毒性とした根拠)を十分に説明すべきところを、毒性所見と無毒性量を示すのみにとどまっていることにも原因があるのではないかと思います。毒性評価の過程をその客観性と共に説明しようとする時、統計学が一つの有用な手段となりますが、検定結果と生物学的判定が一致しない場合が多いと、その客観性に疑問が呈されるかもしれません。そのため、生物学的判断に一致する統計手法が必要とされているのですが、本定例会において、「毒性家の判断のフローが(統計家に)見えてこない」との指摘を頂いております。これも前述の無毒性量の問題と同様に、私たち毒性試験従事者の努力が不足していることに一因があるのかもしれません。私たちは、毒性評価の過程の重要性を鑑み、常に十分な毒性解析を行い、折に触れそれを明示してゆかなければならないことを再認識させていただきました。今後とも、本研究会がそのような場を提供いただけるものと期待するとともに、「毒性家の怠慢によりこの課題が進展しない」といわれることの無いようにしたいと思うところです。

「毒性のためのデータ解析」に対するコメント

1. はじめに

半田、小林、山田の3氏の発表において決定樹というのが特に大きなテーマとなっていた。ここでは、それに関する私見を述べたいと思う。なお、3氏に共通する一般的な意見を中心に述べ、必要があればそれぞれにコメントする形で行いたい。

2. 決定樹の歴史的経緯

2.1 決定樹とは？

半田氏の発表において決定樹の変遷が明確に示されていたが、そもそもなぜ決定樹が存在するのかというところから考えてみたい。

決定樹は一部の専門家によってのみ行われていたデータ解析をより多くの人を手軽に行えるように考案されたものである。ここでいう専門家というのは統計家ではなく実務家のことである。統計家は個々の手法を研究するのみでそれらをつなげた場合の影響については数学モデルとしてなじまないため研究対象としてこなかった。実際にデータ解析を行う実務家は個々の手法をどのように組み合わせて用いるべきかを考えることが必要不可欠であり、自ずと系統立てた方式を模索していったものと思われる。

2.2 エキスパートシステムと決定樹

専門家の考えを集約して誰でも使えるようにしようという試みは計算機が発達し始めた1960年代半ばからなされるようになり、エキスパートシステムと呼ばれている。決定樹も簡易なエキスパートシステムと言えるものだろう。エキスパートシステムに関しては1970年代から80年代にかけていくつかの分野で成功を収めたもののその後大きな進展はしていないと言ってよい。その理由は、専門家のもつ常識をモデル化するのが大変であることと専門家の判断が専門的知識によるある程度曖昧なものであること、さらにそれらの知識は日々獲得されて変化するものであることによっている。決定樹の変遷は知識の獲得によるところが大きいであろう。すなわち、当時はまだ知られていなかった手法の導入や手法の誤用の訂正などである。また、常識の取りこみや判断の明確化

についても少しは改良してきたと言える。

それでは、半田氏が示した最新の浜田氏の決定樹はエキスパートシステムとして完成したものであろうか？答は否である。それは専門家が行う判断は相変わらずフローチャートで示せるほど単純ではないことと、決定樹はあくまでも現時点での標準にすぎないことのせいである。利用する側がそのことをわきまえているなら問題はないのだが、81年の武田薬品の決定樹が一人歩きしたことを見ても分かるように安易な道具として広まる可能性は常にある。決定樹と統計ソフトさえあれば素人でもデータ解析できるという幻想は捨てるべきであろう。

3. 決定樹の役割

前節での議論を読まれた人は、決定樹は不要であるというように感じたかもしれない。データ解析が一回限りの独立したものであるならそうかもしれないが、一般にそうではなく統一的に行うための基準が必要である。また、探索的な場合はともかく検証的な場合は事前に手順を示しておかないと何でもありになりかねない。ただ決定樹なら何でもよいわけではなく実験に則したものであるかどうか常に注意を払う必要があるであろう。山田氏が提案したようにある特定の実験に関して効率のよい決定樹を考案する余地は多分にあると思う。ただ、この決定樹においても外れ値の問題など解析の際に注意を払う点が残っており、誰でも単純に使えるものではないことを注意しておく。

4. 決定樹の個々の分岐に関する問題点

主に小林氏の発表に関して注意すべき点を述べる。

4.1 等分散性の検定

一般的に多標本の等分散の検定にはBartlett検定が用いられる。その上、不等分散と判断された場合はノンパラメトリックな手法に進む決定樹が多い。統計学的にみるとこれは誤りであるが、このようになっている理由は2つある。1つは不等分散となる場合の多重比較法が知られていなかったことで、もう1つは不等分散となる理由の多くは外れ値の存在にあるという実務家の判断があったことである。特に後者は実務家ならではの判断であるが、今では外れ値に関する細や

かな吟味を取り入れた浜田氏の決定樹の方がよいであろう。なお、Bartlett 検定は外れ値の存在のような正規分布からの外れに対して敏感に反応することが知られており図らずも不等分散の場合にはノンパラメトリックという考え方を補うようになっている。

4.2 データ変換

統計的な処理を行う際にデータ変換が必要な場合がある。これはデータの等分散性の確保のためであり、統計的手法の仮定上必要なことである。また、用量の設定で比を一定にして実験を組むことから考えても対数変換はごく自然な考え方である。解析において推定が必要な場合は元の単位系に直してやればよいだけでデータ変換を忌避する理由とはならない。

4.3 順位の種類

多群のノンパラメトリックの手法において順位をつける方法は2つある。比較する2群ごとに順位を付け直すセパレート・ランキングと全体でまとめて順位をつけるジョイント・ランキングである。手法の例をあげると Dunnett の方法に対応する手法はそれぞれ Steel の方法、Dunnett の方法のノンパラ版となる。一般的にセパレート・ランキングは近接した処理間の比較に強く、ジョイント・ランキングは離れた処理間の検出に強い。しかしジョイント・ランキングは2群の比較に関して他の群の影響があるため有意水準が保たれない場合があることが知られている。したがって、セパレート・ランキングを用いるのがよい。

5. 終わりに

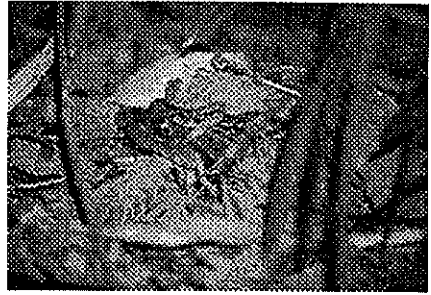
決定樹に関する問題はまだまだ議論の余地があると思われる。特に背景データの利用などは専門家の判断に使われているはずだが、決定樹には組み込まれていない。それは判断がまだ曖昧でフローチャートになじまないことと背景データの量が実験の種類に大きく依存していることが考えられ、今後の検討が期待される。

科学の方法と統計学の方法

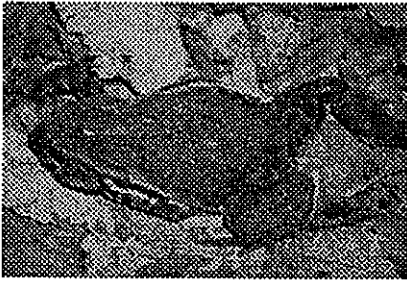
早稲田大学教育学部生物学教室
石居 進

<http://www.waseda.ac.jp/hormone/704.htm>
susumu@mn.waseda.ac.jp

落ち葉の下から現れ始めた



落ち葉の上を歩いていく



林を出て路上に



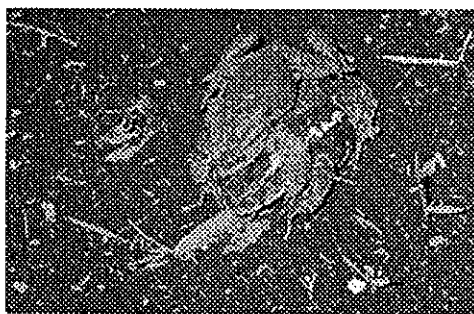
穴から出て雌を待つ雄



雌に近づく雄



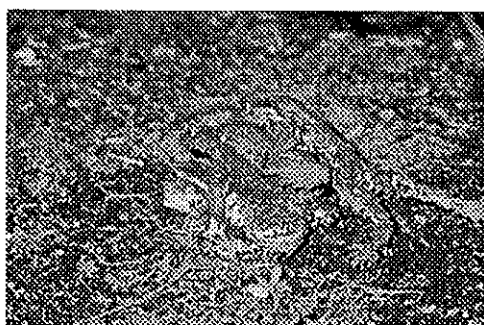
まずは背中に飛び乗る



雌をしっかり抱えているところに巨大な第2の雄が



さらにその上に飛び乗る第2の雄



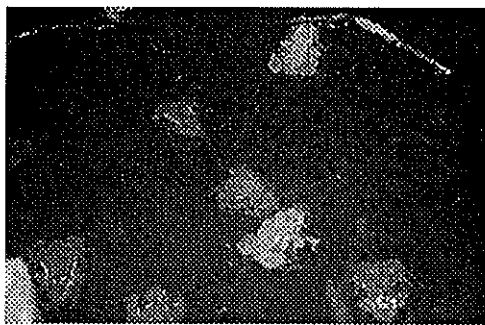
このやろうとばかり第1の雄の回し蹴り



勝負は終わって



池で繁殖するペア



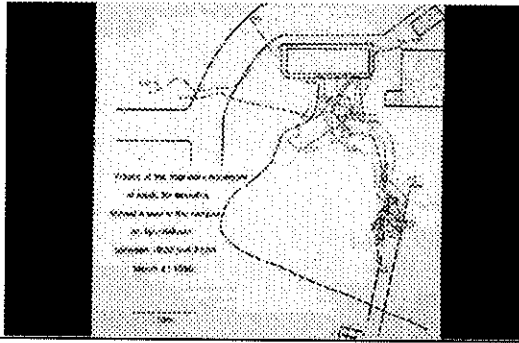
ヒキガエルは繁殖池の方向を知っているか

- 1. 自然環境下での観察：ある雨の日にヒキガエルが多数道路を横切つてある方向に向かっていた。
- 1a. 文献：奥野（1984）は繁殖池を年によって変えた個体は僅か314中24個体（7.9%）と報告。
- 2. 仮説：ヒキガエルは自分の繁殖する池がどの方向にあるかを知っている。
- 3. 予測：繁殖期のヒキガエルはその池の方向に向かつて移動する。

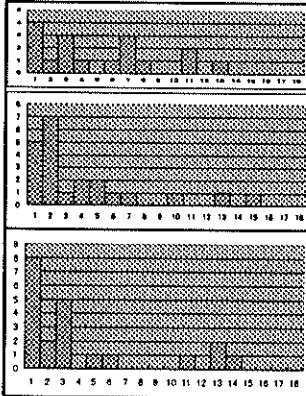
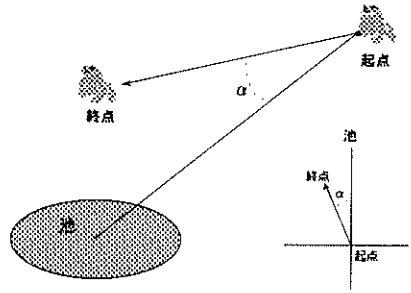
4. 自然条件下での観察：繁殖期におけるヒキガエルの移動方向の分布

- 場所：東久留米市にある自由学園の構内
- 日：1980年3月、17、20、21日
- 観察時間帯：17時半から22時
- 観察方法：目視し地図に個体毎の移動の軌跡を5分ないし10分ごとに記録
- 天候：曇りまたは小雨、無風か弱風
- 気温：最高12℃、最低5℃

池に向かうヒキガエルの軌跡



池への移動の方向の角度によるあらわしかた



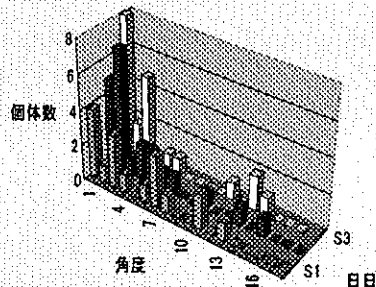
池に対する移動角度の分布

横軸：移動角度（20度刻み）
縦軸：該当する個体数

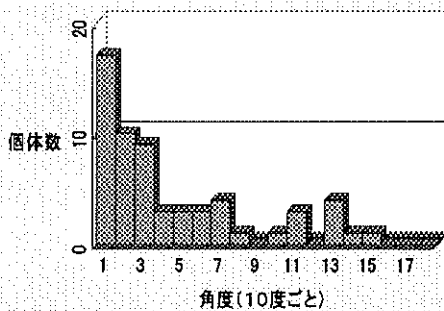
1980年3月17、18、21日
東久留米市自由学園

最上図：17日の結果
2番目：18日の結果
3番目：21日の結果
最下図：3日間の合計

ヒキガエルの移動角度の分布



移動角度分布(3日間の合計)



観察結果の結論

ヒキガエルの移動方向の分布は一律でないという結果から繁殖期のヒキガエルは、繁殖池の方向を知っていて、その方向に向かって移動すると結論された。

新たなる問題の実験による追求

ヒキガエルは何を手がかりにして、繁殖池の方向を知るのか？

- 1) 手がかり(信号)はどこから来るのか？
- 2) 信号を捕らえる感覚器は何か？

まず1)を実験で

問題:ヒキガエルはどこから来る信号を使っているのか？

1a. 文献

ヨーロッパのヒキガエルについての諸研究:太陽コンパス、地磁気、池からの化学物質の臭い、池からの雄の声など

他の脊椎動物についての研究:星座(鳥)、産まれた河の水の臭い(サケ)など

文献からの情報の整理

- 1) 天体から
例: 地磁気、太陽コンパス、星座
- 2) 池から
例: 池の物質の臭い、雄の声、水音
- 3) 通り道から
例: 土や植物の臭い、物体の形、地面の傾斜

2. 仮説

ヒキガエルは以下の三つのどれかを用いている

- 1) 天体からの信号
- 2) 池からの信号
- 3) 通り道からの信号

2. 結果の予測

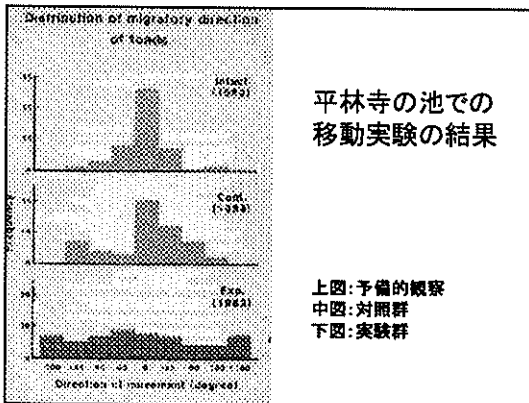
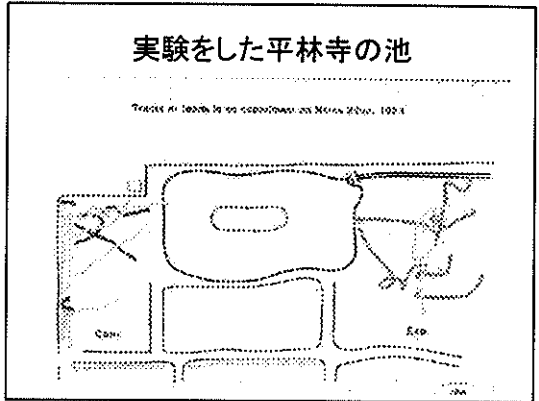
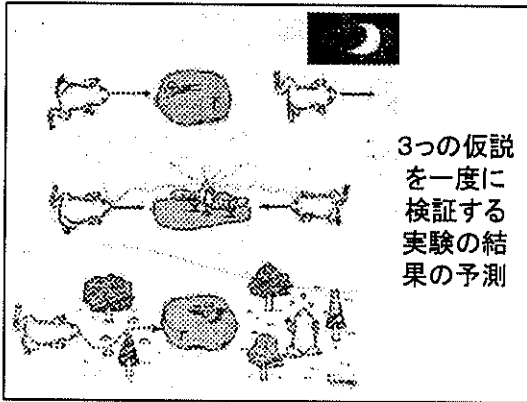
繁殖期のヒキガエルはどんな実験条件でも

- 1) なら天体の方向(または磁極の方向)
- 2) なら池の方向(または池と反対の方向)
- 3) なら通り道に沿って

移動する

実験計画

繁殖池に向かって移動しているヒキガエルを、池のかなり(約50m)手前で捕らえて、半数は池の反対側の同じくらい離れたところに持って行って放す(実験群)。残りの半数は池の途中まで持って行ってから戻り、元の場所で放す(対照群)。



実験結果の結論

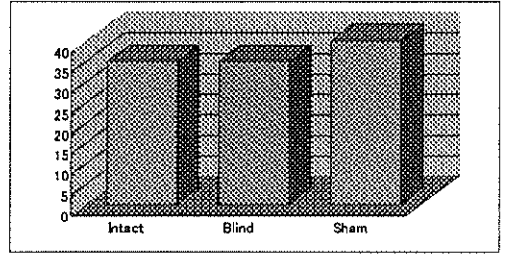
- 1) 移動中のヒキガエルを池の反対側に実験的に移すと、移動方向がランダムになる。
- 2) ヒキガエルを運ぶという操作だけでは移動方向に変化はほとんど生じない。
- 3) したがって、ヒキガエルは天体からの信号でもなく、池からの信号でもなく、おそらく繁殖期に何時も通っている通り道からの信号を何らかの感覚器官でキャッチして移動方向を決めていると結論される。

どんな感覚を使って道をたどっているのか (1)

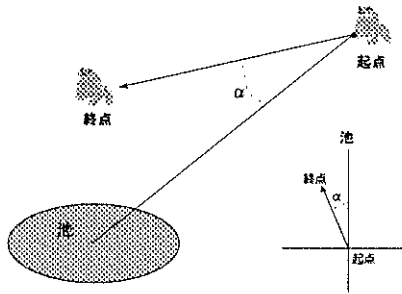
眼を見えなくする実験

視覚障害実験での池への到達率(%)

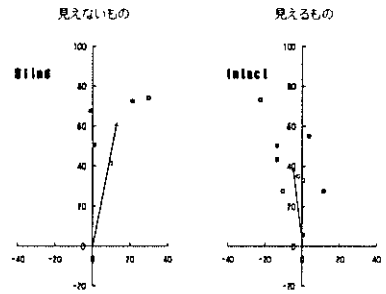
(個体数 Intact:30, Blind:20, Sham:15)



池への移動のベクトルによるあらわしかた



目の見えないヒキガエルと見えるヒキガエルの移動



視覚障害実験の結論

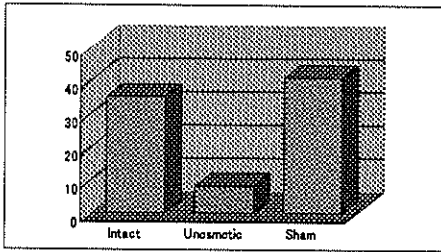
ヒキガエルは視覚を障害されても池への移動方向を決めることができる。

どんな感覚を使って道をたどっているのか (2)

匂いをかけなくする実験

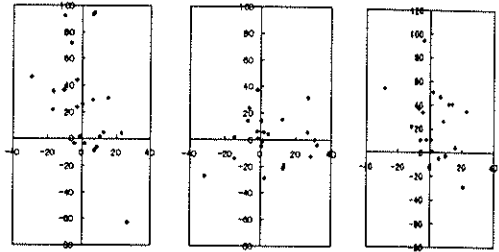
嗅覚阻害実験での池への到達率(%)

(個体数 Intact:30, Unosmetic:24, Sham:17)



嗅覚除去手術の移動方向への影響

匂いを感じる 家総理 匂いを感じない 実験群(家総理) 匂いを感じる 月曜日



嗅覚阻害実験の結論

ヒキガエルは嗅覚を使って信号を捕らえ、池への方向を決めている。

総合的結論

ヒキガエルは繁殖期には、池への通り道に由来する何らかの物質を嗅覚を使って認識し、移動する方向を決めている。

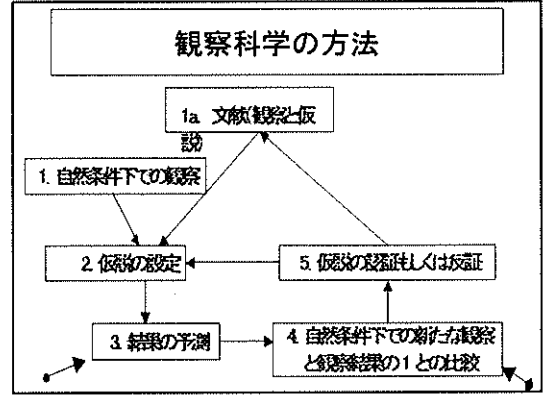
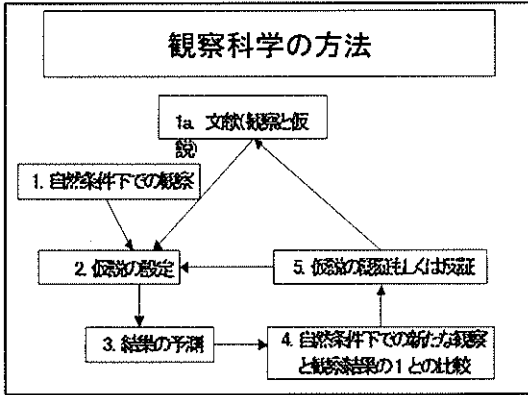
地磁気、月、太陽など天体からの信号、池からの信号は使用しなくても池へたどり着くことができる。

全体の経過の整理

- 1) 野外での予備的観察
池のある方向を知っているのかも
- 2) 野外での移動方向の観察的研究
池の方向を知っていてその方向へ移動
- 3) 野外での場所移動実験
通り道からの信号を使って移動
- 4) 視覚阻害実験(到達率と移動方向)
信号を捕らえるのに視覚は不要
- 5) 嗅覚阻害実験(到達率と移動方向)
信号を捕らえるのに嗅覚を使っている

科学の方法

O. V. S. Heath (1970)
観察科学の方法と実験科学の方法



統計学的仮説

帰無仮説：ヒキガエルは特定の移動方向を示さない
 (移動方向は全く偶然に決まるので、方向の分布は一樣である)。

対立仮説：ヒキガエルはある決まった方向に向かって移動する (移動方向の分布は一樣でない)。

統計学的仮説の検定

角度範囲	20	40	60	80	100	120	140	160	180	合計
理論頻度	60/9	60/9	60/9	60/9	60/9	60/9	60/9	60/9	60/9	60
観察頻度	27	12	6	5	1	3	5	1	0	60

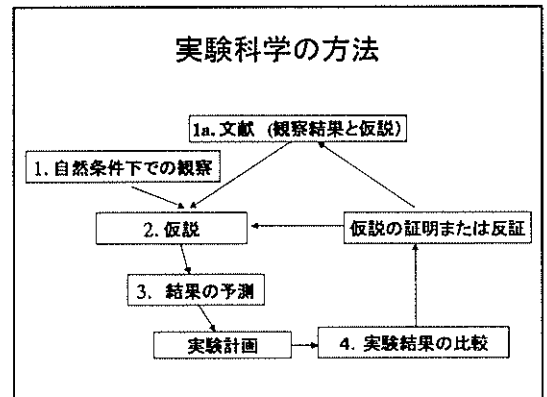
Kolmogorov-Smirnov one sample test
 または
 Chi-square test for one sample

統計学的検定の結果

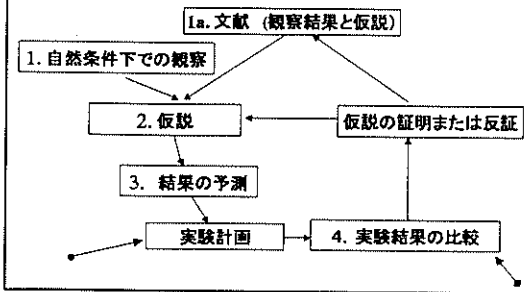
Kolmogorov-Smirnov test
 $D_{cal}=0.428$ $D(0.05)=0.176$ $D(0.01)=0.211$
 $P<0.01$ 帰無仮説を捨てる

Chi-square test
 χ^2 計算値=82.5 $P=3.79 \times 10^{-15}$
 帰無仮説を捨てる

結論：一樣分布ではない



実験科学の方法



統計学的仮説

帰無仮説: 池に向かって移動中のヒキガエルは池の反対側に移しても移動方向の分布は変わらない。

対立仮説: 池に向かって移動中のヒキガエルを池の反対側に移すと移動方向の分布が変わる。

移動角度分布の実験群と対照群の間での比較

角度	180	135	90	45	0	-45	-90	-135	合計
対照群	0	7	4	3	20	12	7	2	55
実験群	7	5	7	9	8	7	4	4	55

比較に用いた検定の方法

- 1) Kolmogorov-Smirnov two sample test
- 2) Chi-square test for multiple samples

検定結果

- 1) Kolmogorov-Smirnov two sample test

$D_{cal}=0.2945$ $D(0.05)=0.2643$ $D(0.01)=0.3165$

$0.01 < P < 0.05$

The difference in the movement angle distribution is significant.

- 2) Chi-square test for multiple samples

$\chi^2(cal)=12.94$ $\chi^2(0.05)=12.592$ $\chi^2(0.01)=16.812$

$P=0.0439$

The difference in the movement angle distribution is significant.

統計学的結論

実験処理によって移動方向は変らないとする帰無仮説は否定され、ヒキガエルは池の反対側に移されると移動方向の分布は変化すると結論された。

次の統計学的仮説

帰無仮説: 移されたヒキガエルの移動方向はランダムである(一様分布する)。

対立仮説: 移されたヒキガエルの移動方向はランダムではない(ある一定の方向を向いている)。

実験群の移動角度分布の一樣性の検定

角度	a	b	c	d	e	f	g	h	合計
観察値	7	5	7	9	8	7	4	4	51
期待値	51/8	51/8	51/8	51/8	51/8	51/8	51/8	51/8	51

用いた検定法

- 1) Kolmogorov-Smirnov one sample method
- 2) Chi-square test for one sample

検定結果

- 1) Kolmogorov-Smirnov one sample test

$D_{cal}=0.0931$ $D(0.01)=0.2282$ $D(0.05)=0.1904$

$P>0.05$

実験群の移動方向の分布は一樣分布から有意に違うとはいえない。

- 2) Chi-Square test for one sample

$\chi^2_{cal}=3.74$ $P=0.809$

実験群の移動方向の分布は一樣分布から有意に違うとはいえない。

視覚障害実験(池への到達率)についての統計学的仮説

帰無仮説: 到達率は対照群より低くならない

対立仮説: 到達率は対照群より低くなる(片側検定)

結果: 実験群は対照群より僅かに高い到達率であったので検定をするまでもない。

視覚障害実験での移動方向についての統計学的仮説

帰無仮説: 視覚を障害しても移動方向の分布は変化しない。

対立仮説: 視覚を障害すると移動方向の分布は変化する。

視覚障害実験の移動方向の結果の要約

群	池に近づいた個体数	遠ざかった個体数
対照群	9	0
実験群	5	0
合計	14	0

検定: 各群とも池に近づいた個体が有意に多いかをそれぞれ2項検定法で検定する。

対照群: $P=0.002$

実験群: $P=0.031$

実験群と対照群で池に向かって左に行った個体と右に行った個体の比が同じかどうかを調べる

群	池に向かって	
	左	右
実験群	4	1
対照群	5	4

Fisher's exact probability test:
 $P=0.063$ (両側)

嗅覚阻害実験(到達率)についての統計学的仮説

帰無仮説: 到達率は対照群より低くならない。

対立仮説: 到達率は対照群より低くなる(片側検定)。

嗅覚阻害実験(到達率)の統計学的検定

	到達個体	非到達個体	合計
実験群	2	22	24
対照群	7	10	17

Fisher's exact probability test

P=0.017

実験群では到達率が有意に低くなっている。

嗅覚阻害実験(移動方向)にも視覚阻害実験と同じような方法が適用できる。

また角度の分布を χ^2 乗検定法などで比較したり、移動距離をt検定法で対照群と比較したりしている。さらに角度の分布を比較するための特別な方法もある。

結論

ここで述べたような科学の研究の方法(統計学的方法をも含めて)というものを正しく適用することによって、科学的な結論というものが得られるのである。いいかえればこれが科学なのである。

もっとも皆さんの多くは無意識にこの方法を日常の研究で用いておいでのことと思うが。

増山先生訪問記

大野 満夫

5月下旬に、ひょっこり吉村先生から電話があった。増山先生から近況を知らせるハガキが届いたという。

“お元気ですか。私は癌に侵され手術は困難、抗癌剤は副作用が強くて使えず、痛み止めだけで、十年近く生き、米寿を越えました。

中学生の頃から、肺結核の再発、軽快を繰り返し、今日出来ることを明日に延ばさないで、思い残すことは在りません “

「一度、先生をお見舞いに行こう」との誘いだった。増山先生については改めて紹介するまでもないと思うが、簡単に略歴を述べておこう。

略歴

- 1912年 小樽市に年生まれる。
- 1937年 東京帝国大学理科部物理学科卒。中央气象台衛生気象掛創設。
- 1939年 東京大学医学部物療内科教室嘱託。
- 1944年 文部省統計数理研究所創設、第三部兼任所員。
- 1952-3年 インド統計研究所客員教授。
- 1965年 ノース・カロライナ大学統計学部客員。
- 1966年 アメリカ・カトリック大学数学家統計研究室教授。
- 1970年 東京理科大学理学部応用数学科教授。

著書『デタラメの世界』(1969)、『数に語らせる』第2版(1970)、『実験計画法』(1976)、以上、岩波書店、『少数例のまとめ方』1,2(1977-8)、竹内書店新社、『コンピュータの部品になりたくない学生諸君へ』(1987)みすず書房、ほか。

(この略歴は、著書に挙げた『コンピュータの部品になりたくない学生諸君へ』から転載した。本書は、先生の理科大時代に『越声集』というスクラップブックに授業以外の話の中で学生に読んでもらいたいものを貼ったものが基になっている。なかに、二つの対談が掲載されている。

* 推計学の日本への導入をふりかえる

(聞き手：吉村 功、初出「科学」1980年1月)

* 臨床医学と推計学

(聞き手：砂原 茂一、初出「モダン・メディシン」1995年12月)

いずれも、増山先生の仕事の中味を詳細に紹介して興味深い対談である)

1979年12月に医薬安全性研究会が設立されたとき、吉村功先生、高橋暁正先生とともに発起人に要請し、定例会も20回目ぐらいまでは毎回出席され参加者に大きな感銘と影響を与えてくれたのである。

増山先生訪問は吉村先生に小生、それと医薬安全性研究会創立メンバーである松本一彦氏（鳥居薬品、当時東洋醸造）の三人で6月13日（水）に実現した。西武池袋線石神井公園駅で待ち合わせ、緑の多い住宅街をくねくねと10分ほど歩くとコンクリートを豪快に打ちっ放した二階建ての御宅にたどり着く。庭には梅檀（センダン）を初めとする大木が伸び、いろいろな草花が生い繁っていた。

増山先生は三人も訪問したのにちょっと驚いておられた。歩くのは自由ではなかったが、お話をうかがうと、非常に明晰で、年齢を全く感じさせないのにはこちらが驚かされた。紅茶と、折からの季節の枇杷をご馳走になった。皇室御用達の枇杷だそうで普通のものの2倍はあった。写真は、吉村先生愛用のデジタルカメラで撮った、枇杷を食すの図。



増山先生はハガキにもあるように「幼時から多病」で、入退院を繰返す状態だったそうである。特に、東大の物療内科におられたとき肺結核のため入院した。東京空襲の真っ只中で東大で防空壕に入った知人は直撃弾で死んだ。もし、肺結核になっていなければ同じ防空壕で死んでいた筈。それ以降先生は「人間、何が幸いするか分からない。悪いと思っていたことがよくなる契機になることもある。」という人生観を持たれて今日に至っているというお話だった。

お部屋に切り絵が飾られているのに松本さんが目を留め、「先生が作られたのですか」と聞くと、「若い頃、看護婦さんに頼まれて作った」とのこと。図がそれである。ここでまた話がはずんだ。

先生曰く。「人には子供の頃、直観像というものがあって、見たものを目に焼き付けて、そのまま再現できる能力をもっています。目をうごかしてもその像は動きません。しかし、ほとんどの人は成人になるとその能力は失ってしまうのです。私は成人になってもその能力を持ち続けていたので、直観像を利用して、そのまま切り出したのです。画家

や彫刻家には珍しくない能力ですよ。私は70歳中頃までその能力を持っていました」とのことであった。一同、びっくりして、その切り絵のコピーを頂いてきた次第である。



絵1：1950年代カルカッタのマハラノビシュ教授邸3階にあった通称“増山部屋”で作った切り絵。切手くらいの大きさの写真から引き伸ばしたもの。



絵2：キャビネの大きさの写真の一部(切手くらいの大きさ)を引き伸ばしたもの。女性は直観像をそのまま切ったので切り出した記憶は全く無いが、燭台は後から意識的に加えたので記憶に残っている。1950年代インドのマハラノビシュ邸で作ったもの。



絵3:敗戦直後長崎原爆
人的被害調査に行き過
労と低栄養のため肺結
核再発、東大病院東病棟
入院中の作品。赤松俊の
カットを見て左右反転
の上切り出したもの。一
般に直観像に依る作品
は全く記憶に残らない
が、これは頭の中で反転
の努力をしたせいか記
憶に残っている。

最近おきた、黒磯市での少女誘拐事件で、少女がみせた観察力が新聞紙上をにぎわせているが、彼女も自らの直観像を再現したのかも知れないご自宅の1階は書庫になっている。急階段を下りて中に入ると、専門書から一般書まで本、また本で足の踏み場もなかった。すさまじい読書家であることが分かる。

こうしてお元気な増山先生に何だか圧倒されて帰路についた。松本さんは、お庭にそびえる梅檀の木から落ちた実によって自生した苗を一本、しっかりもってきてきた。お元気とは言え、歩くことは不自由な先生ではあったが、2階の部屋からゆっくりと庭まで降りて、我々を見送ってくれたのである。

帰り道は、のんびり歩いているうちに、何故か石神井公園に迷いこんでしまった。都内でも有数の石神井池が豊かな水を湛えている公園である。吉村先生からあとで聞いたら、理科大の職員の方が、公園のそばの喫茶店でお茶を飲んでいて吉村先生を見かけ「何故、先生がここに？」と驚いておられた由。



こうして増山先生訪問は果たされたのである。
*本稿は大野が第一稿を書き、吉村功先生、松本一彦氏に校閲して頂いた。文責は大野にある。

【事務局だより】

会報 No. 46、遅れに遅れましたが、お送りします。最近ではパワーポイントによる原稿を mail で送ってもらうので、早くまとめられるように思うのですが、大きさを調整したり、細々とした訂正を入れたりして、案外時間がかかると痛感しています。

(大野)

医薬安全性研究会 会報 No. 46

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

2001年11月30日 発行

定価：本体 1,000 円＋税

編集・発行 (株)サイエンティスト社

〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町 2-21-11 山崎ビル 3F

TEL. 03(3253)8992

FAX. 03(3255)6847

振替 00180-1-71335

印刷・製本 (株)エポ

医薬安全性研究会 会報

第46号 2001年11月

目次

- 医薬品毒性試験における毒性評価とデータ解析
 - [1] 企画のねらい 平田 篤由…1
 - [2] 医薬品の毒性試験と無毒性量 馬屋原 宏…4
 - [3] 医薬品の毒性評価の実際（くすりのりすく） 門田 利人…9
 - [4] 毒性評価のためのデータ要約 瀧澤 毅…15
 - 発表スライドへのコメント 瀧澤 毅…21
 - [5] 今、なぜ決定樹か、毒性評価と統計の関係 半田 淳…26
 - [6] げっ歯類を用いた毒性試験から得られる
定量値に対する決定樹による統計処理の実際 小林 克己…30
 - [7] まとめ 平田 篤由…35
 - (8) コメント 天野 幸紀/松田 真一…37
- 科学の方法と統計学の方法 石居 進…41
- 増山先生訪問記 大野 満夫…52

編集

医薬安全性研究会

定価(本体1,000円+税)